

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2003 年 8 月 7 日 (07.08.2003)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 03/064404 A1

(51) 国際特許分類: C07D 307/68, 405/04, 405/12, 409/04, 409/12, A61K 31/341, 31/381, 31/40, 31/443, 31/5377, 31/4709, 31/404, A61P 1/00, 1/18, 3/04, 3/06, 3/10, 9/00, 9/04, 9/10, 43/00

(21) 国際出願番号: PCT/JP03/00871

(22) 国際出願日: 2003 年 1 月 30 日 (30.01.2003)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:
特願2002-26012 2002 年 2 月 1 日 (01.02.2002) JP

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 大日本製薬株式会社 (DAINIPPON PHARMACEUTICAL CO., LTD.) [JP/JP]; 〒541-0045 大阪府 大阪市 中央区 道修町 2 丁目 6 番 8 号 Osaka (JP).

(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 藤井 昭仁 (FUJII, Akihito) [JP/JP]; 〒630-0123 奈良県 生駒市 真弓南 1 丁目 1 番 6 号 Nara (JP). 根来 利行 (NEGORO, Toshiyuki) [JP/JP]; 〒590-0457 大阪府 泉南郡 熊取町 朝代東 4 丁目 7 番 3 8 号 Osaka (JP). 右橋 千秋 (MIGIHASHI, Chiaki) [JP/JP]; 〒604-8822 京都府 京

都市 中京区 壬生辻町 3 1 番地 1-1015 号 Kyoto (JP). 村田 誠 (MURATA, Makoto) [JP/JP]; 〒573-1145 大阪府 枚方市 黄金野 2 丁目 1 4 番 4 3 号 Osaka (JP). 中村 恵二 (NAKAMURA, Keiji) [JP/JP]; 〒639-0223 奈良県 香芝市 真美ヶ丘 7 丁目 1 1 番 5 号 Nara (JP). 温田 隆 (NUKUDA, Takashi) [JP/JP]; 〒560-0021 大阪府 豊中市 本町 3 丁目 1 5 番 2 2-206 号 Osaka (JP). 松本 考史 (MATSUMOTO, Takafumi) [JP/JP]; 〒569-1022 大阪府 高槻市 日吉台 六番町 3 5 番 1 号 Osaka (JP). 今野 清美 (KONNO, Kiyomi) [JP/JP]; 〒591-8021 大阪府 堺市 新金岡町 5 丁目 7 番 4 1 9 号 Osaka (JP).

(74) 代理人: 三枝 英二, 外 (SAEGUSA, Eiji et al.); 〒541-0045 大阪府 大阪市 中央区 道修町 1-7-1 北浜 T N K ビル Osaka (JP).

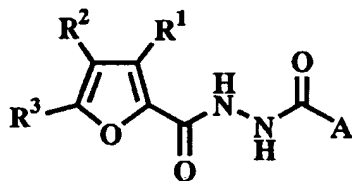
(81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MY, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア特許 (AM,

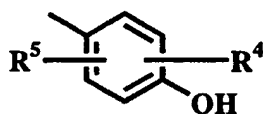
[続葉有]

(54) Title: 2-FURANCARBOXYLIC ACID HYDRAZIDES AND PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS CONTAINING THE SAME

(54) 発明の名称: 2-フランカルボン酸ヒドラジド化合物及びそれを含有する医薬組成物



(I)



(a)

(57) Abstract: 2-Furancarboxylic acid hydrazides represented by the general formula (I); prodrugs or physiologically acceptable salts thereof; hydrates or solvates thereof; processes for their preparation; and pharmaceutical compositions containing the same: (I) [wherein A is a group represented by the general formula (a) or the like: (a) (wherein one of R⁴ and R⁵ is cyano, nitro, or the like, and the other is hydrogen or the like); one of R¹ and R² is -D-(X)m-R⁶ or the like, and the other is -E-(Y)n-R⁷, hydrogen, aryl, or the like; R³ is hydrogen or the like; D and E are each aryl; X and Y are each O or the like; R⁶ and R⁷ are each alkyl, aryl, arylalkyl, or the like; and m and n are each 0 or 1, with the proviso that each aryl may be

substituted. The compounds exhibit potent glucagon receptor antagonism and are useful as preventive and/or therapeutic drugs for symptoms and diseases in which glucagon participates.

[続葉有]



AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許 (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SI, SK, TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

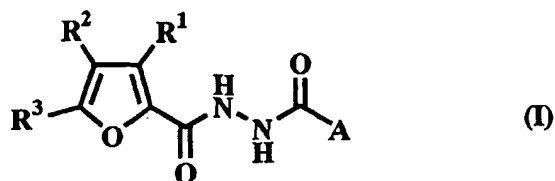
2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

添付公開書類:

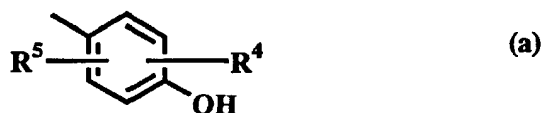
— 国際調査報告書

(57) 要約:

下記式(I)で表される2-フランカルボン酸ヒドラジド化合物、そのプロドラッグ若しくはその生理的に許容される塩又はその水和物若しくは溶媒和物、それらの製造方法及びそれを含有する医薬組成物。



〔式中、Aは、下記式(a)で表される基等を意味し、



(式中、R⁴及びR⁵の一方はシアノ、ニトロ等を、他方は水素等を意味する。)

R¹及びR²の一方は、基：-D-(X)_m-R⁶等を、他方は、基：-E-(Y)_n-R⁷、水素、アリール等を、R³は水素等を、D及びEはアリールを、X及びYはO等を、R⁶及びR⁷は、アルキル、アリール、アリールアルキル等を、m及びnは0又は1を意味する。但し、アリールは置換されていてもよい。〕

該化合物は強いグルカゴン受容体拮抗作用を有し、グルカゴンが関与する症状及び疾患の予防及び／又は治療薬として有用である。

明 細 書

2-フランカルボン酸ヒドラジド化合物及びそれを含有する医薬組成物

5 技術分野

本発明はグルカゴン受容体拮抗作用等を有する新規な2-フランカルボン酸ヒドラジド化合物及びそれを含有する医薬組成物に関する。

背景技術

10 ヒトの血糖値はインスリン、グルカゴン、アドレナリン、成長ホルモンなどにより調節されており、この調節機構の異常から高血糖状態になったのが糖尿病である。糖尿病は1型糖尿病(インスリン依存性糖尿病あるいはIDDM)と2型糖尿病(インスリン非依存性糖尿病あるいはNIDDM)に分けられる。1型糖尿病はインスリン分泌能の絶対的低下によって起こり、2型糖尿病はインスリン分泌能の相対
15 的低下あるいは末梢組織および肝臓のインスリン感受性の低下によって起こる。肥満を伴わない2型糖尿病ではインスリン分泌能の低下が、肥満を伴う2型糖尿病ではインスリン感受性の低下が主たる原因と考えられている。しかし、インスリンだけではなくグルカゴンも糖尿病の成因に関わっていると考えられる。

グルカゴンは膵臓ランゲルハンス島 α 細胞から分泌される29個のアミノ酸からなるペプチドホルモンで、肝臓において、糖原分解および糖新生を亢進させて
20 血糖値を上昇させる。グルカゴンは細胞膜に存在するG蛋白共役7回膜貫通型の受容体に結合し、セカンドメッセンジャーとしてcAMPを介してその生理作用を現わす。

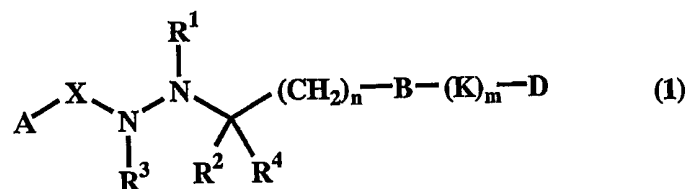
2型糖尿病患者においては血中グルカゴン値が上昇しており、肝糖産生が亢進
25 している。このことが2型糖尿病患者の高血糖状態に関係している。したがって、グルカゴンの作用を抑制することは、肝糖産生を抑制し、血糖値の減少につながり、糖尿病患者の高血糖の改善に有用であることを示唆している。

ペプチド性のグルカゴン受容体拮抗薬が動物糖尿病モデルで血糖値を減少させることが報告されている(Science, 1982, 215, 1115-1116; Peptides, 1989, 10,

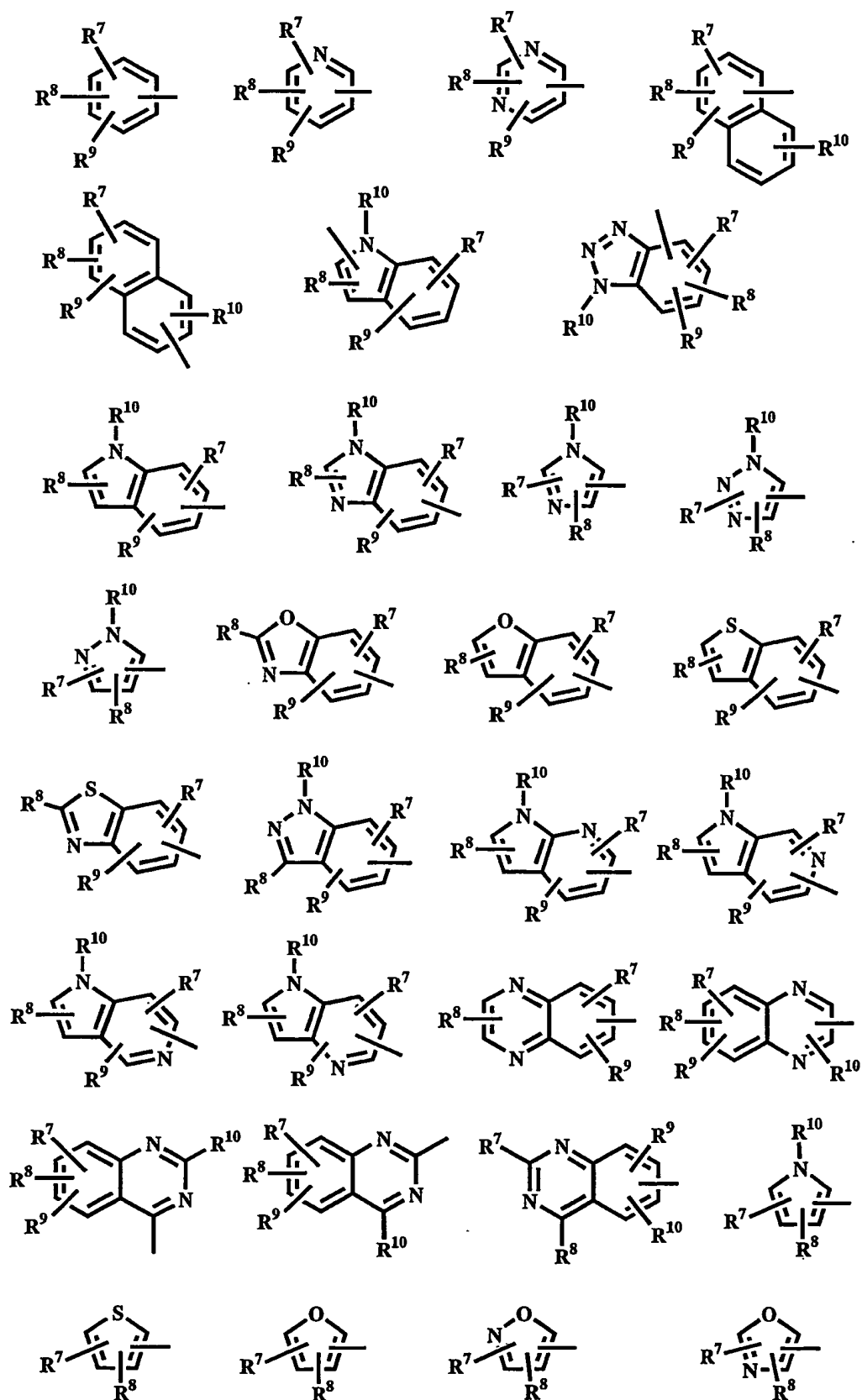
1171-1177; Diabetes, 1996, 45 (Suppl 2), 220A)。しかし、これらペプチド性のグルカゴン受容体拮抗薬は酵素分解を受けやすく、経口投与での活性が得られないという問題がある。

非ペプチド性のグルカゴン受容体拮抗薬として、いくつかの提案がなされているが、
 5 臨床上使用されている化合物は現在までのところ存在せず、より優れた化合物の開発が期待されている。

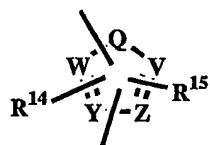
W099/01423 には、下記式(1)で表されるヒドラジド化合物がグルカゴン拮抗薬又はインパースアゴニストであると開示されている。



- 10 〔式中、 R^1 及び R^2 は、独立して水素若しくは低級アルキルであるか、又は一緒になって共有結合を形成し、
 R^3 及び R^4 は、独立して水素又は低級アルキルであり、
 n は0、1、2又は3であり、
 m は0又は1であり、
 15 X は $>\text{C}=\text{O}$ 、 $>\text{C}=\text{S}$ 、 $>\text{C}=\text{NR}^5$ 又は $>\text{SO}_2$ であり、
 A は、下記式で表される基であり、



(式中、 R^7 は、水素、ハロゲン、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{OR}^{11}$ 、 $-\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ 、低級アルキル、アリール、アリールー低級アルキル、 $-\text{SCF}_3$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ 、 $-\text{SR}^{11}$ 、 $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{OCHF}_2$ 、 $-\text{OSO}_2\text{R}^{11}$ 、 $-\text{CONR}^{11}\text{R}^{12}$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CONR}^{11}\text{R}^{12}$ 、 $-\text{CH}_2\text{OR}^{11}$ 、 $-\text{CH}_2\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ 、 $-\text{OCOR}^{11}$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^{13}$ 又は $-\text{OSO}_2\text{CF}_3$ であり、 R^8 及び R^9 は、独立して水素、ハロゲン、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{OR}^{11}$ 、 $-\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ 、低級アルキル、アリール、 $-\text{SCF}_3$ 、 $-\text{SR}^{11}$ 、 $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{OCHF}_2$ 、 $-\text{OSO}_2\text{R}^{11}$ 、 $-\text{CONR}^{11}\text{R}^{12}$ 、 $-\text{CH}_2\text{OR}^{11}$ 、 $-\text{CH}_2\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ 、 $-\text{OCOR}^{11}$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^{13}$ 若しくは $-\text{OSO}_2\text{CF}_3$ であるか、又は R^8 及び R^9 は一緒になって $-\text{OCH}_2\text{O}-$ 若しくは $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}-$ を形成し、 R^{11} 及び R^{12} は、独立して水素、 $-\text{COR}^{13}$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^{13}$ 、低級アルキル又はアリールであり、 R^{13} は水素、低級アルキル、アリールー低級アルキル又はアリールであり、 R^{10} は水素、低級アルキル、アリールー低級アルキル又はアリールである。) B は、下記式で表される基などであり、



(式中、 R^{14} 及び R^{15} は、独立して水素、ハロゲン、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_1\text{CF}_3$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{OR}^{16}$ 、 $-\text{NR}^{16}\text{R}^{17}$ 、低級アルキル、アリール、アリールー低級アルキル、 $-\text{SCF}_3$ 、 $-\text{SR}^{16}$ 、 $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{OCHF}_2$ 、 $-\text{OCF}_2\text{CHF}_2$ 、 $-\text{OSO}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{CONR}^{16}\text{R}^{17}$ 、 $-(\text{CH}_2)_1\text{CONR}^{16}\text{R}^{17}$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_1\text{CONR}^{16}\text{R}^{17}$ 、 $-(\text{CH}_2)_1\text{COR}^{16}$ 、 $-(\text{CH}_2)_1\text{OR}^{16}$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_1\text{OR}^{16}$ 、 $-(\text{CH}_2)_1\text{NR}^{16}\text{R}^{17}$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_1\text{NR}^{16}\text{R}^{17}$ 、 $-\text{OCOR}^{16}$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^{18}$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_1\text{CO}_2\text{R}^{18}$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_1\text{CN}$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_1\text{Cl}$ 、又は R^{14} 及び R^{15} は一緒になって $-\text{O}(\text{CH}_2)_1\text{O}-$ 若しくは $-(\text{CH}_2)_1-$ を形成し、 1 は1、2、3又は4であり、

R^{16} 及び R^{17} は、独立して水素、 $-\text{COR}^{18}$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^{18}$ 、低級アルキル、アリールであるか、又は R^{16} 及び R^{17} は一緒になって $\text{C}_2\sim\text{C}_7$ の環状アルキル橋を形成し、

R^{18} は水素、低級アルキル、アリール又はアリールー低級アルキルであり、

5 W は $-\text{N}=\text{}$ 又は $-\text{CR}^{19}=\text{}$ であり、

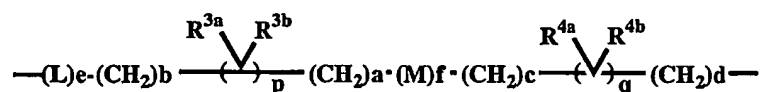
Y は $-\text{N}=\text{}$ 又は $-\text{CR}^{20}=\text{}$ であり、

Z は $-\text{N}=\text{}$ 又は $-\text{CR}^{21}=\text{}$ であり、

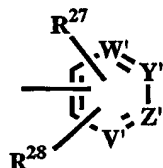
V は $-\text{N}=\text{}$ 又は $-\text{CR}^{22}=\text{}$ であり、

Q は $-\text{N}^{23}$ 、 $-\text{O}-$ 又は $-\text{S}-$ である。)

10 K は、下記式で表される基であり、



D は、水素、下記式で表される基などである。



[式中、 Y' は $-\text{N}=\text{}$ 又は $-\text{CR}^{32}=\text{}$ であり、

15 Z' は $-\text{N}=\text{}$ 又は $-\text{CR}^{33}=\text{}$ であり、

V' は $-\text{N}=\text{}$ 又は $-\text{CR}^{34}=\text{}$ であり、

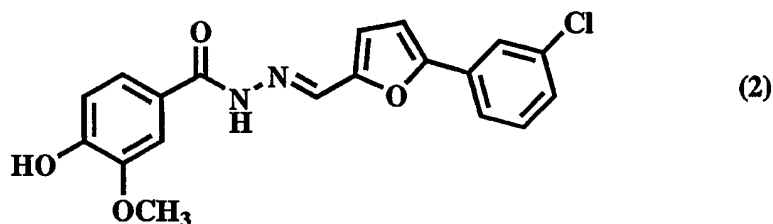
W' は $-\text{N}=\text{}$ 又は $-\text{CR}^{35}=\text{}$ であり、

R^{27} 、 R^{28} 、 R^{32} 、 R^{33} 、 R^{34} 及び R^{35} は、独立して水素、ハロゲン、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_y\text{CF}_3$ 、 $-(\text{CH}_2)_y\text{NHCOCF}_3$ 、 $-\text{NO}_2$ 、低級アル

20 キル、アリール、アリールー低級アルキル、 $-\text{SCF}_3$ 、 $-\text{SR}^{29}$ 、 $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{OCHF}_2$ 、 $-\text{OCF}_2\text{CHF}_2$ 、 $-\text{OSO}_2\text{R}^{29}$ 、 $-\text{OSO}_2\text{CF}_3$ 、 $-(\text{CH}_2)_y\text{CONR}^{29}\text{R}^{30}$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_y\text{CONR}^{29}\text{R}^{30}$ 、 $-(\text{CH}_2)_y\text{OR}^{29}$ 、 $-(\text{CH}_2)_y\text{NR}^{29}\text{R}^{30}$ 、 $-\text{OCOR}^{29}$ 、 $-\text{COR}^{29}$ 又は $-\text{CO}_2\text{R}^{29}$ であるか、或いは

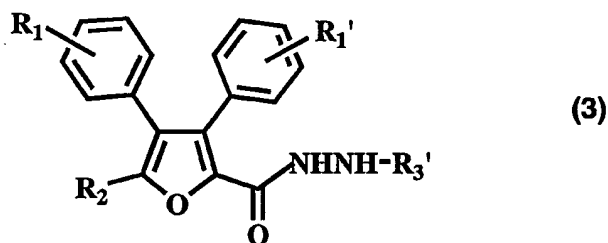
25 $(\text{CH}_2)_y\text{O}-$ を形成し、ここにおいて y は0、1、2、3又は4である。)]

上記PCT出願のクレームは、夥しい数の化合物を包含するが、Bがフラン環である化合物として、具体的には下記式(2)で表される化合物が唯一つ開示されているにすぎない。



- 5 W000/39088 には、W099/01423 で開示されている化合物と化学構造的に類似した化合物が、同様にグルカゴン拮抗薬又はインバースアゴニストであると開示されている。

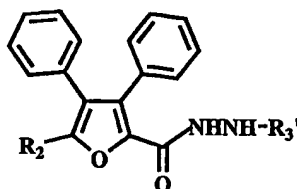
また、特開昭 48-91061 [Chem. Abstr., 80, 120745v (1974)] には、下記式
(3) で表されるジフェニルフラン誘導体が抗菌、抗原虫作用を有し、医薬あるい
10 は動物薬として有用である、と記載されている。



(式中、 R_1 及び R_1' は同一又は異なり水素原子、低級アルキル基又は低級アルコキシ基を意味し、 R_2 は水素原子又はニトロ基を意味し、 R_3' はアシル基又はアリールスルホニル基を意味する。)

- 15 しかしながら、上記公開公報において具体的に記載されている 2-フランカルボン酸 2-アシルヒドラジド化合物は、第 1 表に示される 9 化合物のみである。

第1表



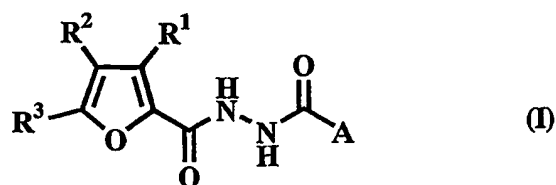
R ₂	R ₃ '
H	2-フロイル
H	5-メチル-2-フロイル
NO ₂	アセチル
NO ₂	5-メチル-2-フロイル
NO ₂	5-ブロモ-2-フロイル
NO ₂	イソニコチノイル
NO ₂	4-クロロベンゾイル
NO ₂	3, 4-ジフェニル-2-フロイル
NO ₂	5-ニトロ-3, 4-ジフェニル-2-フロイル

発明の開示

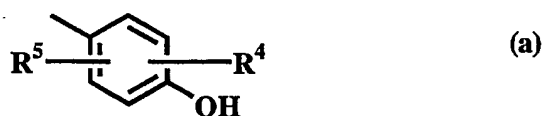
- 5 本発明者らは鋭意研究を続けた結果、後記一般式(I)で表される新規2-フランカルボン酸ヒドラジド化合物が強いグルカゴン受容体拮抗作用を有し、グルカゴンの関与する症状及び疾患の予防及び／又は治療薬として有用であることを見だし、本発明を完成した。

本発明は、強いグルカゴン受容体拮抗作用を有する新規な2-フランカルボン酸ヒドラジド化合物を提供することを目的とする。殊に本発明は、糖尿病の治療薬として有用な新規な2-フランカルボン酸ヒドラジド化合物を提供することを目的とする。また、本発明は、該化合物を含有する医薬組成物を提供することを目的とする。これらの目的および他の目的および利点は、当業者にとって以下に示す記載から明らかであろう。

- 15 本発明によれば、下記式(I)で表される2-フランカルボン酸ヒドラジド化合物、そのプロドラッグ若しくはその生理的に許容される塩又はその水和物若しくは溶媒和物、それらの製造方法及びそれを含む医薬組成物が提供される。



〔式中、Aは、下記式(a)で表される基、又は置換されていてもよい2-フリル基以外のヘテロアリール基を意味し、



- 5 〔式中、 R^4 及び R^5 の一方は、水素原子、ハロゲン原子、トリフルオロメチル基、ヒドロキシ基、 C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{2-6} アルキニル基、 C_{1-6} アルコキシ基、トリフルオロメトキシ基、トリフルオロエトキシ基、 C_{1-2} アルキルスルホニル基、シアノ基、ニトロ基、アミノ基、モノ若しくはジ置換アミノ基、 C_{1-6} アルコキシカルボニルアミノ基、カルバモイル基、モノ若しくはジ
- 10 置換カルバモイル基、スルファモイル基、モノ若しくはジ置換スルファモイル基、 C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ基、アリール基、ヘテロアリール基、 C_{1-6} アルコキシカルボニル基、アリールメチルオキシカルボニル基、カルボキシル基、5-テトラゾリル基、スルホ基($-SO_2OH$)又はフルオロスルホニル基を意味し、 R^4 及び R^5 の他方は、水素原子又はハロゲン原子を意味する。〕
- 15 R^1 及び R^2 の一方は、基： $-D-(X)_m-R^6$ 、アリール基又はヘテロアリール基を意味し、

- R^1 及び R^2 の他方は、基： $-E-(Y)_n-R^7$ 、水素原子、ハロゲン原子、 C_{1-10} アルキル基、 C_{3-7} シクロアルキル基、 C_{2-10} アルケニル基、 C_{2-10} アルキニル基、アリール基又はヘテロアリール基を意味するが、アルキル基、アル
- 20 ケニル基及びアルキニル基は、ハロゲン、ヒドロキシ(当該ヒドロキシはアシル化、カルバメート化又はエーテル化されていてもよい)、ジ置換アミノ、アリール及びヘテロアリールから選択される1～3個の原子又は基で置換されていてもよく、

R^3 は、水素原子、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、アリール基、ヘテロアリール基又はアリール置換 C_{1-4} アルキル基を意味し、

D及びEは、同一又は異なって、アリーレン (arylene) 基を意味し、

- 5 X及びYは、同一又は異なって、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-OSO_2-$ 、 $-NR^8-$ 、 $-CO-$ 、 $-CH=CH-$ 、 $-C\equiv C-$ 、 $-CONH-$ 、 $-NHCO-$ 、 $-NHCOO-$ 、 $-OCH_2CONH-$ 又は $-OCH_2CO-$ を意味し、

R^6 及び R^7 は、同一又は異なって、 C_{1-10} アルキル基、 C_{2-10} アルケニル基、

- 10 C_{2-10} アルキニル基、 C_{3-7} シクロアルキル基、 C_{3-7} シクロアルキル置換 C_{1-4} アルキル基、アリール基、ヘテロアリール基、アリール置換 C_{1-4} アルキル基、又はヘテロアリール置換 C_{1-4} アルキル基を意味するが、アリール置換 C_{1-4} アルキル基又はヘテロアリール置換 C_{1-4} アルキル基におけるアルキル部分は、ヒドロキシで置換されていてもよく、

- 15 R^8 は水素原子又は C_{1-10} アルキルカルボニル基を意味し、

m及びnは、それぞれ独立して0又は1を意味する。

但し、上記アリール基、アリール部分、ヘテロアリール基、ヘテロアリール部分及びアリーレン (arylene) 基は、ハロゲン、ヒドロキシ、 C_{1-6} アルキル、ヒドロキシ C_{1-3} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、トリフルオロメチル、トリフルオロメ
20 トキシ、トリフルオロエトキシ、シアノ、ニトロ、アミノ、モノ若しくはジ置換アミノ、カルバモイル、スルファモイル、 C_{1-6} アルキルスルホニル、 C_{1-3} アルキルスルホニルアミノ、 C_{1-3} アルキルカルボニルアミノ、メチレンジオキシ及びアリール(当該アリールはハロゲン又はトリフルオロメチルで置換されていてもよい)から選択される1～4個の原子又は基で置換されていてもよい。]

- 25 式(I)で表される化合物のプロドラッグとは、式(I)においてAが式(a)で表される基である化合物におけるベンゾイル部分の4位のヒドロキシ基が修飾された化合物であって、生体内で酵素的又は化学的に開裂してヒドロキシ基に変換され得る化合物を意味し、例えば、ベンゾイル部分の4位のヒドロキシ基がエーテル化又はエステル化された化合物が挙げられる。

具体的には、当該ヒドロキシ基がC₁₋₆アルコキシ基、非置換若しくは置換アリールメチルオキシ基、ヒドロキシC₁₋₆アルコキシ基、ホルミルオキシ基、C₁₋₆アルキルカルボニルオキシ基(当該アルキル部分はアミノ、モノ若しくはジ置換アミノ又はカルボキシルで置換されていてもよい)、非置換若しくは置換アロ
5 イルオキシ基、C₁₋₆アルコキシカルボニルオキシ基、又は無機酸に由来する酸残基を有するオキシ基で置き換わった化合物等が挙げられ、代表例としては、メトキシ基、ベンジルオキシ基、アセトキシ基、ピバロイルオキシ基、ジメチルアミノアセトキシ基、アラニルオキシ基、2-アミノ-2-メチルプロパノイルオキシ基、3-カルボキシプロパノイル基、ベンゾイルオキシ基、4-メトキシベ
10 ンゾイルオキシ基、4-ジメチルアミノベンゾイルオキシ基、4-ジエチルアミノベンゾイルオキシ基、3, 4, 5-トリヒドロキシベンゾイルオキシ基、又はホスホオキシ基で置き換わった化合物等が挙げられるが、エステル型化合物が好ましい。

式(I)で表される化合物又はそのプロドラッグの生理的に許容される塩類とは、
15 構造中に酸付加塩を形成しうる基(例えば、置換又は非置換アミノ、置換又は非置換含窒素ヘテロアリール、含窒素ヘテロ環基)を有する式(I)の化合物又はそのプロドラッグの生理的に許容される酸付加塩、又は構造中に塩基との塩を形成しうる基(COOH, SO₃H, フェノール性OHなど)を有する式(I)の化合物又はそのプロドラッグの生理的に許容される塩基との塩を意味する。酸付加塩の
20 具体例としては、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、硫酸塩、過塩素酸塩、リン酸塩等の無機酸塩、シュウ酸塩、マロン酸塩、コハク酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、乳酸塩、リンゴ酸塩、クエン酸塩、酒石酸塩、安息香酸塩、トリフルオロ酢酸塩、酢酸塩、メタンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩、トリフルオロメタンスルホン酸塩等の有機酸塩、及びグルタミン酸塩、アスパラギン
25 酸塩等の酸性アミノ酸塩が挙げられる。塩基との塩の具体例としては、ナトリウム塩、カリウム塩又はカルシウム塩のようなアルカリ金属又はアルカリ土類金属塩、ピリジン塩、トリエチルアミン塩のような有機塩基との塩、リジン、アルギニン等の塩基性アミノ酸との塩が挙げられる。

式(I)の化合物、そのプロドラッグ及び塩は、水和物又は溶媒和物の形で存在することもあるので、これらの水和物及び溶媒和物もまた本発明の化合物に包含される。また、式(I)の化合物及びそのプロドラッグは、場合により1個以上の不斉炭素原子を有し、また幾何異性を生じることがある。したがって、式(I)の
5 化合物及びそのプロドラッグは、場合により、数種の立体異性体として存在する。これらの立体異性体、それらの混合物及びラセミ体は本発明の化合物に包含される。

溶媒和物を形成する溶媒としては、エタノール、プロパノール等のアルコール、酢酸等の有機酸、酢酸エチル等のエステル類、テトラヒドロフラン、ジエチルエ
10 ーテル等のエーテル類、DMSO等が例示される。

本明細書における用語について以下に説明する。

本明細書では、「C₁₋₆アルキルカルボニルオキシ」のように炭素原子数を規定しているが、この炭素原子数は直後に続く基又は部分のみを修飾する。したがって、上記の場合、C₁₋₆はアルキルのみを修飾するので、「C₁アルキルカルボ
15 ニルオキシ」とはアセトキシに該当する。

アルキル基及びアルキル部分は、直鎖状でも分枝鎖状でもよい。

本明細書でアルキル部分とは、C₁₋₂アルキルスルホニル基、C₁₋₆アルキルスルホニルアミノ基、アリール置換C₁₋₄アルキル基、ヘテロアリール置換C₁₋₄アルキル基及びC₁₋₁₀アルキルカルボニル基における各アルキル基だけでなく、C
20 ₁₋₆アルコキシカルボニルアミノ基、C₁₋₆アルコキシカルボニル基及びC₁₋₆アルコキシ基中のアルコキシ（O-アルキル基）中のアルキル基、モノ若しくはジ置換アミノ基、モノ若しくはジ置換スルファモイル基、ジ置換アミノの置換基であるアルキル基を包含する。

アリール部分とは、アリールメチルオキシカルボニル基及びアリール置換C<sub>1-
25 4</sub>アルキル基のアリール基を意味する。

ヘテロアリール部分とは、ヘテロアリール置換C₁₋₄アルキル基のヘテロアリール基を意味する。

「ハロゲン原子」とは、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素を意味するが、フッ素、塩素、臭素が好ましい。

「C₁₋₁₀アルキル基」とは、直鎖状、分枝鎖状又は環状のいずれでもよく、例えば、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、tert-ブチル、n-ペンチル、イソペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニル及びデシルが挙げられる。

- 5 「C₁₋₆アルキル基」とは、直鎖状又は分枝鎖状のいずれでもよく。例えば、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、tert-ブチル、n-ペンチル、イソペンチル、ヘキシルが挙げられる。

「C₁₋₄アルキル基」とは、直鎖状又は分枝鎖状のいずれでもよく。例えば、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、tert-ブチルが挙げられる。

「C₁₋₃アルキル基」とは、直鎖状又は分枝鎖状のいずれでもよく。例えば、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピルが挙げられる。

「C₁₋₂アルキル基」は、メチル又はエチルである。

- 「C₃₋₇シクロアルキル基」の具体例としては、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル及びシクロヘプチルが挙げられる。

「C₃₋₇シクロアルキル置換C₁₋₄アルキル基」の具体例としては、シクロプロピルメチル、シクロブチルメチル、シクロペンチルメチル、シクロヘキシルメチル及びシクロヘプチルメチルが挙げられる。

- 「C₂₋₁₀アルケニル基」とは、直鎖状、分枝鎖状又は環状のいずれでもよく、二重結合を少なくとも1個有するものを意味し、例えばビニル、アリル、1-プロペニル、2-メチル-2-プロペニル、イソプロペニル、1-、2-若しくは3-ブテニル、2-、3-若しくは4-ペンテニル、2-メチル-2-ブテニル、3-メチル-2-ブテニル、5-ヘキセニル、1-シクロペンテニル、1-シクロヘキセニル、3-メチル-3-ブテニル及びこれらの均等物が挙げられる。

- 25 「C₂₋₆アルケニル基」とは、直鎖状、分枝鎖状又は環状のいずれでもよく、二重結合を少なくとも1個有するものを意味し、例えばビニル、アリル、1-プロペニル、2-メチル-2-プロペニル、イソプロペニル、1-、2-若しくは3-ブテニル、2-、3-若しくは4-ペンテニル、2-メチル-2-ブテニル、

3-メチル-2-ブテニル、5-ヘキセニル、1-シクロペンテニル、1-シクロヘキセニル、3-メチル-3-ブテニル及びこれらの均等物が挙げられる。

「 C_{2-10} アルキニル基」とは、直鎖状、分枝鎖状又は環状のいずれでもよく、三重結合を少なくとも1個有するものを意味し、例えばエチニル、1-若しくは
5 2-プロピニル、1-、2-若しくは3-ブチニル、1-メチル-2-プロピニル及びこれらの均等物が挙げられる。

「 C_{2-6} アルキニル基」とは、直鎖状、分枝鎖状又は環状のいずれでもよく、三重結合を少なくとも1個有するものを意味し、例えばエチニル、1-若しくは
2-プロピニル、1-、2-若しくは3-ブチニル、1-メチル-2-プロピニ
10 ル及びこれらの均等物が挙げられる。

モノ若しくはジ置換アミノ基、モノ若しくはジ置換カルバモイル基又はモノ若しくはジ置換スルファモイル基における「モノ置換」とは、アミノ基、カルバモイル基又はスルファモイル基の窒素原子に結合する水素原子の1個が C_{1-6} アルキルで置換されていることを意味し、「ジ置換」とは、アミノ基、カルバモイル
15 基又はスルファモイル基の窒素原子に結合する水素原子の2個が同一又は異なる C_{1-6} アルキルで置換されているか、或いは3~8員、好ましくは5又は6員の含窒素環式基で置換されていることを意味する。含窒素環式基の具体例としては、モルホリノ、1-ピロリジニル、ピペリジノ及び4-メチル-1-ピペラジニルが挙げられる。

20 C_{1-6} アルキルでモノ置換されたアミノ基としては、メチルアミノ、エチルアミノ、*n*-プロピルアミノ、イソプロピルアミノ、*n*-ブチルアミノ、イソブチルアミノ、*tert*-ブチルアミノ、*n*-ペンチルアミノ、イソペンチルアミノ、ヘキシルアミノが挙げられる。

C_{1-6} アルキルでジ置換されたアミノ基としては、ジメチルアミノ、ジエチル
25 アミノ、ジ*n*-プロピルアミノ、ジイソプロピルアミノ、ジ*n*-ブチルアミノ、ジイソブチルアミノ、ジ*tert*-ブチルアミノ、ジ*n*-ペンチルアミノ、ジイソペンチルアミノ、ジヘキシルアミノが挙げられる。

C_{1-6} アルキルでモノ置換されたカルバモイル基としては、メチルカルバモイル、エチルカルバモイル、*n*-プロピルカルバモイル、イソプロピルカルバモイ

ル、*n*-ブチルカルバモイル、イソブチルカルバモイル、*tert*-ブチルカルバモイル、*n*-ペンチルカルバモイル、イソペンチルカルバモイル、ヘキシルカルバモイルが挙げられる。

C_{1-6} アルキルでジ置換されたカルバモイル基としては、ジメチルカルバモイル、ジエチルカルバモイル、ジ*n*-プロピルカルバモイル、ジイソプロピルカルバモイル、ジ*n*-ブチルカルバモイル、ジイソブチルカルバモイル、ジ*tert*-ブチルカルバモイル、ジ*n*-ペンチルカルバモイル、ジイソペンチルカルバモイル、ジヘキシルカルバモイルが挙げられる。

C_{1-6} アルキルでモノ置換されたスルファモイル基としては、メチルスルファモイル、エチルスルファモイル、*n*-プロピルスルファモイル、イソプロピルスルファモイル、*n*-ブチルスルファモイル、イソブチルスルファモイル、*tert*-ブチルスルファモイル、*n*-ペンチルスルファモイル、イソペンチルスルファモイル、ヘキシルスルファモイルが挙げられる。

C_{1-6} アルキルでジ置換されたスルファモイル基としては、ジメチルスルファモイル、ジエチルスルファモイル、ジ*n*-プロピルスルファモイル、ジイソプロピルスルファモイル、ジ*n*-ブチルスルファモイル、ジイソブチルスルファモイル、ジ*tert*-ブチルスルファモイル、ジ*n*-ペンチルスルファモイル、ジイソペンチルスルファモイル、ジヘキシルスルファモイルが挙げられる。

「アリール基」とは、5又は6員の芳香族炭化水素環からなる単環又は多環系の基を意味し、具体例としては、フェニル、ナフチル、フルオレニル、アントリル、ピフェニリル、テトラヒドロナフチル、クロマニル、2, 3-ジヒドロ-1, 4-ジオキサナフタレニル、インダニル及びフェナントリルが挙げられる。

「アリーレン (arylene) 基」とは、5又は6員の芳香族炭化水素環からなる単環又は多環系の2価基を意味し、具体例としては、フェニレン及びナフチレンが挙げられる。

「ヘテロアリール基」とは、N、O及びSから選択される1～3個のヘテロ原子を含む、5又は6員の芳香環からなる単環又は多環系の基を意味し、多環系の場合には少なくとも1つの環が芳香環であればよい。具体例としては、フリル、チエニル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、オキサゾリル、チアゾリル、

イソオキサゾリル、イソチアゾリル、ピリジル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、インドリル、キノリル、イソキノリル、ベンゾ [b] チエニル及びベンズイミダゾリルが挙げられる。

「アシル化されたヒドロキシ」とは、 C_{1-6} アルキルカルボニルオキシ、アリールカルボニルオキシ又はアリール置換 C_{1-4} アルキルカルボニルオキシを意味する。

「カルバメート化されたヒドロキシ」とは、 C_{1-6} アルキルアミノカルボニルオキシ、アリールアミノカルボニルオキシ又はアリール置換 C_{1-4} アルキルアミノカルボニルオキシを意味する。

10 「エーテル化されたヒドロキシ」とは、 C_{1-6} アルキルオキシ又はアリール置換 C_{1-4} アルキルオキシを意味する。

C_{1-6} アルキルカルボニルオキシの具体例としては、メチルカルボニルオキシ、エチルカルボニルオキシ、*n*-プロピルカルボニルオキシ、イソプロピルカルボニルオキシ、*n*-ブチルカルボニルオキシ、イソブチルカルボニルオキシ、*tert*-
15 -ブチルカルボニルオキシ、*n*-ペンチルカルボニルオキシ、イソペンチルカルボニルオキシ、ヘキシルカルボニルオキシが挙げられる。

アリールカルボニルオキシの具体例としては、フェニルカルボニルオキシ、ナフチルカルボニルオキシ、フルオレニルカルボニルオキシ、アントリルカルボニルオキシ、ピフェニルカルボニルオキシ、テトラヒドロナフチルカルボニルオキシ、クロマニルカルボニルオキシ、2, 3-ジヒドロ-1, 4-ジオキサナフ
20 タレニルカルボニルオキシ、インダニルカルボニルオキシ及びフェナントリルカルボニルオキシが挙げられる。

アリール置換 C_{1-4} アルキルカルボニルオキシの具体例としては、ベンジルカルボニルオキシ、ナフチルメチルカルボニルオキシ、フルオレニルメチルカルボニルオキシ、アントリルメチルカルボニルオキシ、ピフェニルメチルカルボニルオキシ、テトラヒドロナフチルメチルカルボニルオキシ、クロマニルメチルカルボニルオキシ、2, 3-ジヒドロ-1, 4-ジオキサナフタレニルメチルカルボニルオキシ、インダニルメチルカルボニルオキシ及びフェナントリルメチルカルボニルオキシ、フェネチルカルボニルオキシ、ナフチルエチルカルボニルオキシ

シ、フルオレニルエチルカルボニルオキシ、アントリルエチルカルボニルオキシ、
ビフェニリルエチルカルボニルオキシ、テトラヒドロナフチルエチルカルボニル
オキシ、クロマニルエチルカルボニルオキシ、2, 3-ジヒドロ-1, 4-ジオ
キサナフタレニルエチルカルボニルオキシ、インダニルエチルカルボニルオキシ
5 及びフェナントリルエチルカルボニルオキシが挙げられる。

C₁₋₆アルキルアミノカルボニルオキシの具体例としては、メチルアミノカル
ボニルオキシ、エチルアミノカルボニルオキシ、n-プロピルアミノカルボニル
オキシ、イソプロピルアミノカルボニルオキシ、n-ブチルアミノカルボニルオ
キシ、イソブチルアミノカルボニルオキシ、tert-ブチルアミノカルボニルオキ
シ、n-ペンチルアミノカルボニルオキシ、イソペンチルアミノカルボニルオキ
シ、ヘキシルアミノカルボニルオキシが挙げられる。

アリールアミノカルボニルオキシの具体例としては、フェニルアミノカルボニ
ルオキシ、ナフチルアミノカルボニルオキシ、フルオレニルアミノカルボニルオ
キシ、アントリルアミノカルボニルオキシ、ビフェニリルアミノカルボニルオキ
シ、テトラヒドロナフチルアミノカルボニルオキシ、クロマニルアミノカルボニ
ルオキシ、2, 3-ジヒドロ-1, 4-ジオキサナフタレニルアミノカルボニル
オキシ、インダニルアミノカルボニルオキシ及びフェナントリルアミノカルボニ
ルオキシが挙げられる。

アリール置換C₁₋₄アルキルアミノカルボニルオキシの具体例としては、ベン
ジルアミノカルボニルオキシ、ナフチルメチルアミノカルボニルオキシ、フルオ
レニルメチルアミノカルボニルオキシ、アントリルメチルアミノカルボニルオキ
シ、ビフェニリルメチルアミノカルボニルオキシ、テトラヒドロナフチルメチル
アミノカルボニルオキシ、クロマニルメチルアミノカルボニルオキシ、2, 3-
ジヒドロ-1, 4-ジオキサナフタレニルメチルアミノカルボニルオキシ、イン
ダニルメチルアミノカルボニルオキシ及びフェナントリルメチルアミノカルボニ
ルオキシ、フェネチルアミノカルボニルオキシ、ナフチルエチルアミノカルボニ
ルオキシ、フルオレニルエチルアミノカルボニルオキシ、アントリルエチルアミ
ノカルボニルオキシ、ビフェニリルエチルアミノカルボニルオキシ、テトラヒド
ロナフチルエチルアミノカルボニルオキシ、クロマニルエチルアミノカルボニル

オキシ、2, 3-ジヒドロ-1, 4-ジオキサナフタレニルエチルアミノカルボニルオキシ、インダニルエチルアミノカルボニルオキシ及びフェナントリルエチルアミノカルボニルオキシが挙げられる。

C₁₋₆アルキルオキシの具体例としては、メチルオキシ、エチルオキシ、n-
5 プロピルオキシ、イソプロピルオキシ、n-ブチルオキシ、イソブチルオキシ、tert-ブチルオキシ、n-ペンチルオキシ、イソペンチルオキシ、ヘキシルオキシが挙げられる。

アリールオキシの具体例としては、フェニルオキシ、ナフチルオキシ、フルオ
レニルオキシ、アントリルオキシ、ビフェニルオキシ、テトラヒドロナフチル
10 オキシ、クロマニルオキシ、2, 3-ジヒドロ-1, 4-ジオキサナフタレニル
オキシ、インダニルオキシ及びフェナントリルオキシが挙げられる。

アリール置換C₁₋₄アルキルオキシの具体例としては、ベンジルオキシ、ナフ
チルメチルオキシ、フルオレニルメチルオキシ、アントリルメチルオキシ、ビフ
ェニルメチルオキシ、テトラヒドロナフチルメチルオキシ、クロマニルメチル
15 オキシ、2, 3-ジヒドロ-1, 4-ジオキサナフタレニルメチルオキシ、イン
ダニルメチルオキシ及びフェナントリルメチルオキシ、フェネチルオキシ、ナフ
チルエチルオキシ、フルオレニルエチルオキシ、アントリルエチルオキシ、ビフ
ェニルエチルオキシ、テトラヒドロナフチルエチルオキシ、クロマニルエチル
オキシ、2, 3-ジヒドロ-1, 4-ジオキサナフタレニルエチルオキシ、イン
20 ダニルエチルオキシ及びフェナントリルエチルオキシが挙げられる。

炭素原子数を規定したアルキル、シクロアルキル、アルケニル若しくはアルキ
ニル部分、又はアリール若しくはヘテロアリール部分を含む複合基の具体例とし
ては、該当部分に各基についての前述の具体例を当てはめたものを挙げるこ
とができる。

25 例えば、C₁₋₆アルコキシ基の具体例としては、メトキシ、エトキシ、プロポ
キシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、tert-ブトキシ、ペンチルオ
キシ、イソペンチルオキシ及びヘキシルオキシが挙げられる。

トリフルオロエトキシ基としては、CF₃CH₂O-が好ましい。

C₁₋₂アルキルスルホニル基の具体例としては、メチルスルホニル及びエチルスルホニルが挙げられる。

C₁₋₆アルコキシカルボニルアミノ基の具体例としては、メトキシカルボニルアミノ、エトキシカルボニルアミノ、プロポキシカルボニルアミノ、イソプロポキシカルボニルアミノ、5 ブトキシカルボニルアミノ、イソブトキシカルボニルアミノ、tert-ブトキシカルボニルアミノ、ペンチルオキシカルボニルアミノ、イソペンチルオキシカルボニルアミノ及びヘキシルオキシカルボニルアミノが挙げられる。

C₁₋₆アルキルスルホニルアミノ基の具体例としては、メチルスルホニルアミノ、エチルスルホニルアミノ、n-プロピルスルホニルアミノ、イソプロピルスルホニルアミノ、n-ブチルスルホニルアミノ、イソブチルスルホニルアミノ、tert-ブチルスルホニルアミノ、n-ペンチルスルホニルアミノ、イソペンチルスルホニルアミノ、ヘキシルスルホニルアミノが挙げられる。

C₁₋₆アルコキシカルボニル基の具体例としては、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、15 プロポキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル、イソブトキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル、ペンチルオキシカルボニル、イソペンチルオキシカルボニル及びヘキシルオキシカルボニルが挙げられる。

アリールメチルオキシカルボニル基の具体例としては、フェニルメチルオキシカルボニル、20 ナフチルメチルオキシカルボニル、フルオレニルメチルオキシカルボニル、アントリルメチルオキシカルボニル、ピフェニルメチルオキシカルボニル、テトラヒドロナフチルメチルオキシカルボニル、クロマニルメチルオキシカルボニル、2, 3-ジヒドロ-1, 4-ジオキサナフタレニルメチルオキシカルボニル、インダニルメチルオキシカルボニル及びフェナントリルメチルオキシカルボニルが挙げられる。25

アリール置換C₁₋₄アルキル基の具体例としては、ベンジル、ナフチルメチル、フルオレニルメチル、アントリルメチル、ピフェニルメチル、テトラヒドロナフチルメチル、クロマニルメチル、2, 3-ジヒドロ-1, 4-ジオキサナフタレニルメチル、インダニルメチル及びフェナントリルメチル、フェネチル、ナフ

チルエチル、フルオレニルエチル、アントリルエチル、ピフェニルエチル、テトラヒドロナフチルエチル、クロマニルエチル、2, 3-ジヒドロ-1, 4-ジオキサナフタレニルエチル、インダニルエチル及びフェナントリルエチルが挙げられる。

- 5 ヘテロアリール置換 C_{1-4} アルキル基の具体例としては、フリルメチル、チエニルメチル、ピロリルメチル、イミダゾリルメチル、ピラゾリルメチル、オキサゾリルメチル、チアゾリルメチル、イソオキサゾリルメチル、イソチアゾリルメチル、ピリジルメチル、ピラジニルメチル、ピリミジニルメチル、ピリダジニルメチル、インドリルメチル、キノリルメチル、イソキノリルメチル、ベンゾ
- 10 〔b〕チエニルメチル及びベンズイミダゾリルメチル、フリルエチル、チエニルエチル、ピロリルエチル、イミダゾリルエチル、ピラゾリルエチル、オキサゾリルエチル、チアゾリルエチル、イソオキサゾリルエチル、イソチアゾリルエチル、ピリジルエチル、ピラジニルエチル、ピリミジニルエチル、ピリダジニルエチル、インドリルエチル、キノリルエチル、イソキノリルエチル、ベンゾ
- 15 ルエチル及びベンズイミダゾリルエチルが挙げられる。

前記式(I)におけるAとしては、式(a)で表される基が好ましく、下記(b0)で表される基が更に好ましい。



- 〔式中、 R^{40} はハロゲン原子、トリフルオロメチル基、 C_{2-6} アルキニル基、トリフルオロメトキシ基、トリフルオロエトキシ基、 C_{1-2} アルキルスルホニル基、シアノ基、ニトロ基、 C_{1-4} アルコキシカルボニルアミノ基、カルバモイル基、モノ若しくはジ置換カルバモイル基、スルファモイル基、モノ若しくはジ置換スルファモイル基、 C_{1-4} アルキルスルホニルアミノ基、 C_{1-4} アルコキシカルボニル基、アリールメチルオキシカルボニル基、カルボキシル基、5-テトラゾリル
- 20 基、スルホ基($-SO_2OH$)又はフルオロスルホニル基を意味する。〕
- 25

R^{40} としては、ハロゲン原子、トリフルオロメチル基、エチニル基、メチルスルホニル基、シアノ基、ニトロ基、tert-ブトキシカルボニル基又はカルバモイル基が好ましく、とりわけシアノ基又はニトロ基が好ましい。

R^1 又は R^2 で示される基： $-D-(X)_m-R^6$ 又は $-E-(Y)_n-R^7$ における
 5 D 又は E としては、フェニレン基が好ましく、フェニレン基は1, 2-, 1, 3-及び1, 4-フェニレン基のいずれでもよいが、1, 3-及び1, 4-フェニレン基がさらに好ましい。

X 又は Y としては、 O 、 S 、 $-CH=CH-$ 、 $-OCH_2CONH-$ 又は $-OCH_2CO-$ が好ましく、 m 及び n は1が好ましい。

10 X 又は Y が O 又は S である場合の R^6 又は R^7 で示される基の具体例としては、イソプロピル、プロピル、ブチル、イソブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、ノニル、デシル、シクロヘキシル、2-メチル-2-ブテニル、ベンジル、フェネチル、1-フェニルエチル、1-メチル-2-フェニルエチル、2-フェニルプロピル、4-フェニルブチル、5-フェニルペンチル、2-, 3-若しくは4-フルオロベンジル、2-, 3-若しくは4-メチルベンジル、4-イソプロピルベンジル、4-tert-ブチルベンジル、2, 4-, 2, 5-, 3, 4-, 3, 5-若しくは2, 6-ジメチルベンジル、2, 4, 6-トリメチルベンジル、2, 3, 5, 6-テトラメチルベンジル、2-, 3-若しくは4-メトキシベンジル、2, 3-若しくは2, 5-ジメトキシベンジル、2-クロロ-4, 5-メチレン
 20 ジオキシベンジル、3, 4, 5-トリメトキシベンジル、2-, 3-若しくは4-トリフルオロメトキシベンジル、2-, 3-若しくは4-トリフルオロメチルベンジル、1-(3-トリフルオロメチルフェニル)エチル、4-メチルスルホニルベンジル、2-, 3-若しくは4-ジメチルアミノベンジル、2-, 3-若しくは4-ニトロベンジル、4-クロロ-2-ジメチルアミノベンジル、4-クロロ-2-ニトロベンジル、4-クロロ-3-ジメチルアミノベンジル、4-クロロ-3-ニトロベンジル、2-クロロ-5-ジメチルアミノベンジル、2-クロロ-5-ニトロベンジル、3-ジメチルアミノ-2-メチルベンジル、2-メチル-3-ニトロベンジル、3-ジメチルアミノ-4-メチルベンジル、4-メチル-3-ニトロベンジル、2-ジメチルアミノ-5-メチルベンジル、5-メチ

ルー2-ニトロベンジル、2-ジメチルアミノ-6-フルオロベンジル、6-フル
 オロ-2-ニトロベンジル、5-ジメチルアミノ-2-メトキシベンジル、2-
 メトキシ-5-ニトロベンジル、2-ジメチルアミノ-4, 5-ジメトキシベ
 ンジル、4, 5-ジメトキシ-2-ニトロベンジル、2-ジメチルアミノ-4-
 5 トリフルオロメチルベンジル、2-ニトロ-4-トリフルオロメチルベンジル、
 4-ジメチルアミノ-3-フェニルベンジル、4-ニトロ-3-フェニルベンジ
 ル、2, 3-ジクロロ-5-ヒドロキシメチルベンジル、3-ヒドロキシメチル
 ベンジル、1-若しくは2-ナフチルメチル、2-, 3-若しくは4-ピリジル
 メチル、2-クロロ-5-ピリジルメチル、4, 5-ジクロロ-3-ピリジルメ
 10 チル、2, 6-ジクロロ-4-ピリジルメチル、4-メチル-2-ピリジルメチ
 ル、6-メチル-2-ピリジルメチル、3, 4-ジメトキシ-2-ピリジルメチ
 ル、2-フェニル-5-ピリジルメチル、2-メチル-2-プロペニル及びこれ
 らの均等物が挙げられる。

X又はYが-CH=CH-である場合のR⁶又はR⁷で示される基の具体例とし
 15 ては、2-, 3-若しくは4-メトキシフェニル、2-, 3-若しくは4-ニト
 ロフェニル、2-, 3-若しくは4-アミノフェニル、2-, 3-若しくは4-
 ジメチルアミノフェニル、2, 3-, 2, 5-若しくは3, 5-ジメトキシフェ
 ニル、3, 4, 5-トリメトキシフェニル、2-, 3-若しくは4-ピリジル、
 4-メトキシベンジル、3, 5-ジメトキシベンジル、2-ピリジルメチル、2
 20 -, 3-若しくは4-メチルベンジル及びこれらの均等物が挙げられる。

X又はYが-OCH₂CONH-である場合のR⁶又はR⁷で示される基の具体
 例としては、フェニル、2-, 3-若しくは4-フルオロフェニル、2-, 3-
 若しくは4-クロロフェニル、2-, 3-若しくは4-ブロモフェニル、2, 4-
 -ジフルオロフェニル、2, 3-, 2, 4-, 3, 4-, 3, 5-若しくは2,
 25 6-ジクロロフェニル、3-クロロ-4-フルオロフェニル、4-イソプロピル
 フェニル、2, 6-ジメチルフェニル、2-, 3-若しくは4-トリフルオロメ
 チルフェニル、4-メトキシフェニル、4-トリフルオロメトキシフェニル、2
 -, 3-若しくは4-ジメチルアミノフェニル、2-, 3-若しくは4-ニトロ
 フェニル、4-スルファモイルフェニル、2-クロロ-3-ピリジル、4-ヨー

ド-2-ピリジル、4-メチル-2-ピリジル、3-クロロ-5-トリフルオロメチル-2-ピリジル、2-メトキシ-3-トリフルオロメチル-5-ピリジル、2-、3-若しくは4-メチルベンジル及び及びこれらの均等物が挙げられる。

X又はYが $-\text{OCH}_2\text{CO}-$ である場合の R^6 又は R^7 で示される基の具体例として、フェニル、2-、3-若しくは4-フルオロフェニル、2-若しくは4-クロロフェニル、3-若しくは4-ブロモフェニル、2, 4-若しくは3, 4-ジフルオロフェニル、2, 4-ジクロロフェニル、4-メチルフェニル、4-トリフルオロメチルフェニル、4-クロロ-3-メチルフェニル、3-クロロ-4-エチルフェニル、2-、3-若しくは4-メトキシフェニル、2, 4-若しくは2, 5-ジメトキシフェニル、4-トリフルオロメトキシフェニル、2-、3-若しくは4-ジメチルアミノフェニル、2-、3-若しくは4-ニトロフェニル、4-クロロ-3-ジメチルアミノフェニル、4-(1-ピロリジニル)フェニル、4-メチルスルホニルアミノフェニル、4-ジエチルスルファモイルフェニル、2-、3-若しくは4-ピリジル、2-、3-若しくは4-メチルベンジル及び及びこれらの均等物が挙げられる。

前記式(I)における R^1 及び R^2 の定義は、以下のとおり読み替えることができる：

R^1 は基： $-\text{D}-(\text{X})_m-\text{R}^6$ ；アリール基；ヘテロアリール基；水素原子；ハロゲン原子；又は、ハロゲン、ヒドロキシ(当該ヒドロキシはアシル化、カルバメート化又はエーテル化されていてもよい)、ジ置換アミノ、アリール及びヘテロアリールから選択される1～3個の原子又は基で置換されていてもよい C_{1-10} アルキル基、 C_{3-7} シクロアルキル基、 C_{2-10} アルケニル基若しくは C_{2-10} アルキニル基を意味し、ここで

R^1 が基： $-\text{D}-(\text{X})_m-\text{R}^6$ 、アリール基又はヘテロアリール基である場合は、

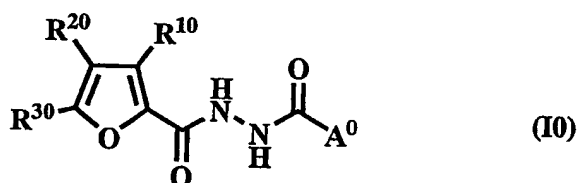
R^2 は基： $-\text{E}-(\text{Y})_n-\text{R}^7$ ；アリール基；ヘテロアリール基；水素原子；ハロゲン原子；又は、ハロゲン、ヒドロキシ(当該ヒドロキシはアシル化、カルバメート化又はエーテル化されていてもよい)、ジ置換アミノ、アリール及びヘテロアリールから選択される1～3個の原子又は基で置換されていてもよい C_1

$-_{10}$ アルキル基、 C_{3-7} シクロアルキル基、 C_{2-10} アルケニル基若しくは C_{2-10} アルキニル基を意味し、

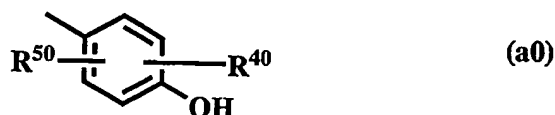
R^1 が水素原子；ハロゲン原子；又は、ハロゲン、ヒドロキシ(当該ヒドロキシはアシル化、カルバメート化又はエーテル化されていてもよい)、ジ置換アミノ、アリール及びヘテロアリールから選択される1～3個の原子又は基で置換されていてもよい C_{1-10} アルキル基、 C_{3-7} シクロアルキル基、 C_{2-10} アルケニル基若しくは C_{2-10} アルキニル基である場合は、

R^2 は基： $-E-(Y)_n-R^7$ 、アリール基又はヘテロアリール基を意味する。

本発明の化合物のうちで好適なものは、下記式(I0)で表される2-フランカルボン酸ヒドラジド化合物、そのプロドラッグ若しくはその生理的に許容される塩又はその水和物若しくは溶媒和物、それらの製造方法及びそれを含有する医薬組成物である。



[式中、 A^0 は、下記式(a0)で表される基；又はハロゲン、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、トリフルオロエトキシ、シアノ、ニトロ又は C_{1-3} アルキルスルホニルで置換されていてもよい2-フリル基以外のヘテロアリール基を意味し、



[式中、 R^{40} は、水素原子、ハロゲン原子、トリフルオロメチル基、ヒドロキシ基、 C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{2-6} アルキニル基、 C_{1-6} アルコキシ基、トリフルオロメトキシ基、トリフルオロエトキシ基、 C_{1-2} アルキルスルホニル基、シアノ基、ニトロ基、アミノ基、モノ若しくはジ置換アミノ基、 C_{1-6} アルコキシカルボニルアミノ基、カルバモイル基、モノ若しくはジ置換カルバモイル基、スルファモイル基、モノ若しくはジ置換スルファモイル基、 C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ基、アリール基、ヘテロアリール基、 C_{1-6} アルコキ

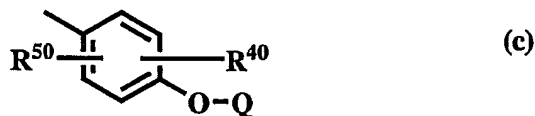
シカルボニル基、アリールメチルオキシカルボニル基、カルボキシ基、5-テトラゾリル基、スルホ基($-\text{SO}_2\text{OH}$)又はフルオロスルホニル基を意味し、 R^{50} は、水素原子又はハロゲン原子を意味する。]

- R^{10} 及び R^{20} の一方は、基： $-\text{D}^0-(\text{X}^0)_m-\text{R}^{60}$ ；又は、ハロゲン、ヒドロキシ、ヒドロキシ C_{1-3} アルキル、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、トリフルオロエトキシ、シアノ、ニトロ、アミノ、ジ置換アミノ、カルバモイル、スルファモイル、 C_{1-3} アルキルスルホニルアミノ及びメチレンジオキシから選択される1～4個の原子又は基で置換されていてもよいアリール基若しくはヘテロアリール基を意味し、
- 10 R^{10} 及び R^{20} の他方が、基： $-\text{E}^0-(\text{Y}^0)_n-\text{R}^{70}$ ；水素原子；ハロゲン原子；ハロゲン、ヒドロキシ、 C_{1-6} アルキルカルボニルオキシ、アリールカルボニルオキシ、アリール置換 C_{1-4} アルキルカルボニルオキシ、 C_{1-6} アルキルアミノカルボニルオキシ、アリールアミノカルボニルオキシ、アリール置換 C_{1-4} アルキルアミノカルボニルオキシ、 C_{1-6} アルキルオキシ、アリール置換 C_{1-4} アル
- 15 キルオキシ、ジ置換アミノ、アリール及びヘテロアリールから選択される1～3個の原子又は基で置換されていてもよい C_{1-10} アルキル基、 C_{2-10} アルケニル基若しくは C_{2-10} アルキニル基； C_{3-7} シクロアルキル基；又は、ハロゲン、ヒドロキシ、ヒドロキシ C_{1-3} アルキル、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、トリフルオロエトキシ、シアノ、ニトロ、アミノ、ジ置換アミノ、カルバ
- 20 モイル、スルファモイル、 C_{1-3} アルキルスルホニルアミノ及びメチレンジオキシから選択される1～4個の原子又は基で置換されていてもよいアリール基若しくはヘテロアリール基であり、
- R^{30} は、水素原子；ハロゲン原子；ヒドロキシ基； C_{1-6} アルキル基； C_{1-6} アルコキシ基；ハロゲン、ヒドロキシ、 C_{1-6} アルキル、ヒドロキシ C_{1-3} アルキル、
- 25 C_{1-6} アルコキシ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、トリフルオロエトキシ、シアノ、ニトロ、アミノ、モノ若しくはジ置換アミノ、カルバモイル、スルファモイル、 C_{1-6} アルキルスルホニル、 C_{1-3} アルキルスルホニルアミノ、 C_{1-3} アルキルカルボニルアミノ、メチレンジオキシ及びアリール(当該アリール

- はハロゲン又はトリフルオロメチルで置換されていてもよい)から選択される1～4個の原子又は基で置換されていてもよいアリール基若しくはヘテロアリール基；又はアリール部分が、ハロゲン、ヒドロキシ、 C_{1-6} アルキル、ヒドロキシ C_{1-3} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、
- 5 トリフルオロエトキシ、シアノ、ニトロ、アミノ、モノ若しくはジ置換アミノ、カルバモイル、スルファモイル、 C_{1-6} アルキルスルホニル、 C_{1-3} アルキルスルホニルアミノ、 C_{1-3} アルキルカルボニルアミノ、メチレンジオキシ及びアリール(当該アリールはハロゲン又はトリフルオロメチルで置換されていてもよい)から選択される1～4個の原子又は基で置換されていてもよいアリール置換 C_{1-4}
- 10 アルキル基を意味し、
- D^0 及び E^0 は、同一又は異なって、ハロゲン、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ及びトリフルオロエトキシから選択される1～3個の原子又は基で置換されていてもよいアリーレン (arylene) 基を意味し、
- 15 X^0 及び Y^0 は、同一又は異なって、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-OSO_2-$ 、 $-NR^{80}-$ 、 $-CO-$ 、 $-CH=CH-$ 、 $-C\equiv C-$ 、 $-CONH-$ 、 $-NHCO-$ 、 $-NHCOO-$ 、 $-OCH_2CONH-$ 又は $-OCH_2CO-$ を意味し、
- R^{60} 及び R^{70} は、同一又は異なって、 C_{1-10} アルキル基； C_{2-10} アルケニル
- 20 基； C_{2-10} アルキニル基； C_{3-7} シクロアルキル基； C_{3-7} シクロアルキル C_{1-4} アルキル基；ハロゲン、ヒドロキシ、 C_{1-6} アルキル、ヒドロキシ C_{1-3} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、トリフルオロエトキシ、シアノ、ニトロ、アミノ、モノ若しくはジ置換アミノ、カルバモイル、スルファモイル、 C_{1-6} アルキルスルホニル、 C_{1-3} アルキルスルホニルアミノ、
- 25 C_{1-3} アルキルカルボニルアミノ、メチレンジオキシ及びアリール(当該アリールはハロゲン又はトリフルオロメチルで置換されていてもよい)から選択される1～4個の原子又は基で置換されていてもよいアリール基若しくはヘテロアリール基；又は、アルキル部分はヒドロキシで置換されていてもよく、アリール部分及びヘテロアリール部分は、ハロゲン、ヒドロキシ、 C_{1-6} アルキル、ヒドロキシ

C₁₋₃アルキル、C₁₋₆アルコキシ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、トリフルオロエトキシ、シアノ、ニトロ、アミノ、モノ若しくはジ置換アミノ、カルバモイル、スルファモイル、C₁₋₆アルキルスルホニル、C₁₋₃アルキルスルホニルアミノ、C₁₋₃アルキルカルボニルアミノ、メチレンジオキシ及びアリー
 5 ル(当該アリールはハロゲン又はトリフルオロメチルで置換されていてもよい)から選択される1~4個の原子又は基で置換されていてもよいアリール置換C₁₋₄アルキル基若しくはヘテロアリール置換C₁₋₄アルキル基を意味し、
 R⁸⁰は水素原子又はC₁₋₁₀アルキルカルボニル基を意味し、
 m⁰及びn⁰は、それぞれ独立して0又は1を意味する。]

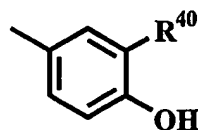
- 10 式(I 0)で表される化合物及びそのプロドラッグとは、式(I 0)において、
 A⁰が下記式(c)で表される基；又はハロゲン、トリフルオロメチル、トリフル
 オロメトキシ、トリフルオロエトキシ、シアノ、ニトロ又はC₁₋₃アルキルス
 ホニルで置換されていてもよい2-フリル基以外のヘテロアリール基であり、
 R¹⁰、R²⁰及びR³⁰は前掲に同じである化合物を意味する。



- 15 (式中、Qは水素原子；C₁₋₆アルキル基；アリール部分がヒドロキシ、ジ置換
 アミノ及びC₁₋₆アルコキシから選択される1~3個の基で置換されてもよいア
 リールメチル基；ヒドロキシC₁₋₆アルキル基；ホルミル基；C₁₋₆アルキルカル
 ボニル基；アミノC₁₋₆アルキルカルボニル基；モノ若しくはジ置換アミノC₁₋₆
 20 アルキルカルボニル基；カルボキシC₁₋₆アルキルカルボニル基；ヒドロキシ、
 ジ置換アミノ及びC₁₋₆アルコキシから選択される1~3個の基で置換されても
 よいアリールカルボニル基；C₁₋₆アルコキシカルボニル基；又は、ホスホ基を
 意味し、R⁴⁰及びR⁵⁰は前掲に同じものを意味する。)

- 式(I 0)においてA⁰が上記式(a 0)で表される基であり、R¹⁰、R²⁰及び
 25 R³⁰が前掲に同じである化合物、そのプロドラッグ若しくはその生理的に許容さ
 れる塩又はその水和物若しくは溶媒和物は好ましい。

更に好適な化合物は、式(I 0)においてA⁰が式(b 0)



(b0)

で表される基であり、 R^{10} 及び R^{20} の一方が基： $-D^0-(X^0)_m-R^{60}$ ；又は、ハロゲン若しくはヒドロキシで置換されていてもよいフェニル基若しくはインドリル基であり、

- 5 R^{10} 及び R^{20} の他方が基： $-E^0-(Y^0)_n-R^{70}$ 、水素原子、ハロゲン原子、 C_{1-10} アルキル基、 C_{2-10} アルケニル基、 C_{2-10} アルキニル基、又はハロゲン若しくはヒドロキシで置換されていてもよいフェニル基であり、

R^{30} が水素原子であり、

D^0 及び E^0 はいずれもフェニレン基であり、

- 10 X^0 及び Y^0 が同一又は異なって、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-CH=CH-$ 、 $-OCH_2CONH-$ 又は $-OCH_2CO-$ であり、

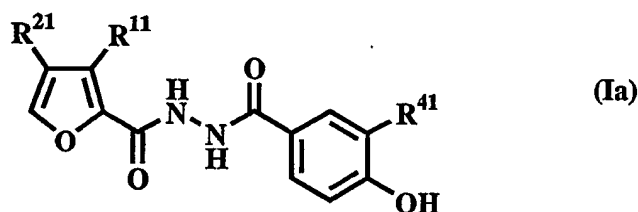
R^{60} 及び R^{70} が同一又は異なって、 C_{1-10} アルキル基、 C_{2-10} アルケニル基、 C_{2-10} アルキニル基、フェニル C_{1-4} アルキル基、ナフチルメチル基、チエニルメチル基又はピリジルメチル基であり、これらの基の環状部分はハロゲン、

- 15 C_{1-4} アルキル、ヒドロキシメチル、 C_{1-3} アルコキシ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、ニトロ、ジ置換アミノ、カルバモイル、スルファモイル、メチルスルホニルアミノ、 C_{1-3} アルキルカルボニルアミノ、メチレンジオキシ及びフェニル(当該フェニルはハロゲン又はトリフルオロメチルで置換されていてもよい)から選択される1～4個の原子又は基で置換されていてもよく、

- 20 m^0 及び n^0 が前掲に同じである化合物、そのプロドラッグ若しくはその生理的に許容される塩又はその水和物若しくは溶媒和物である。

更に好適な化合物は、下記式(I a)で表される化合物、そのプロドラッグ(ベンゾイル部分の4位のヒドロキシ基がアセトキシ基、ピバロイルオキシ基又はベンゾイルオキシ基に置き換わった化合物)若しくはその生理的に許容される塩又は

- 25 その水和物若しくは溶媒和物である。



〔式中、 R^{41} はハロゲン原子、トリフルオロメチル基、エチニル基、メチルスルホニル基、シアノ基、ニトロ基、tert-ブトキシカルボニル基又はカルバモイル基を意味し、

- 5 R^{11} はハロゲン原子；ビニル基；エチニル基；又は基： $-X^1-R^{61}$ 、 C_{1-10} アルキル、ハロゲン又はヒドロキシで置換されていてもよいフェニル基若しくはインドリル基を意味し、

R^{11} がハロゲン原子；ビニル基；エチニル基；である場合は、 R^{21} は基：

$-Y^1-R^{71}$ 、 C_{1-10} アルキル、ハロゲン又はヒドロキシで置換されていてもよい

- 10 いフェニル基を意味し、

R^{11} が基： $-X^1-R^{61}$ 、 C_{1-10} アルキル、ハロゲン又はヒドロキシで置換されていてもよいフェニル基若しくはインドリル基である場合は、 R^{21} は水素原子；

ハロゲン原子；ビニル基；エチニル基；又は基： $-Y^1-R^{71}$ 、 C_{1-10} アルキル、ハロゲン又はヒドロキシで置換されていてもよいフェニル基を意味し、

- 15 X^1 及び Y^1 は、同一又は異なって、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-CH=CH-$ 、 $-OCH_2CONH-$ 又は $-OCH_2CO-$ を意味し、

R^{61} 及び R^{71} は、同一又は異なって、 C_{1-10} アルキル基、 C_{2-10} アルケニル基、 C_{2-10} アルキニル基、フェニル C_{1-4} アルキル基、ナフチルメチル基又はピリジルメチル基を意味し、これらの基の環状部分（例えば、環状の C_{2-10} アルケニル

- 20 基、環状の C_{2-10} アルキニル基、フェニル部分、ナフチル部分又はピリジル部分）はハロゲン、 C_{1-4} アルキル、ヒドロキシメチル、 C_{1-3} アルコキシ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、ニトロ、ジ置換アミノ、カルバモイル、スルファモイル、メチルスルホニルアミノ、 C_{1-3} アルキルカルボニルアミノ、メチレンジオキシ及びフェニル（当該フェニルはハロゲン又はトリフルオロメチル
25 で置換されていてもよい）から選択される1～4個の原子又は基で置換されていてもよい。〕

一層好適な本発明の化合物は、式(I a)において R^{41} がシアノ基又はニトロ基であり、 R^{11} 及び R^{21} が前掲に同じである化合物、そのプロドラッグ(ベンゾイル部分の4位のヒドロキシ基がアセトキシ基、ピバロイルオキシ基又はベンゾイルオキシ基に置き換わった化合物)若しくはその生理的に許容される塩又はその水5 和物若しくは溶媒和物である。

特に好適な本発明の化合物は、式(I a)において R^{41} がシアノ基又はニトロ基であり、 R^{11} が基： $-X^1-R^{61}$ 、 C_{1-10} アルキル、ハロゲン又はヒドロキシで置換されていてもよいフェニル基若しくはインドリル基であり、 R^{21} が水素原子、又は、 C_{1-10} アルキル、ハロゲン又はヒドロキシで置換されていてもよいフェニル基であり、 X^1 及び R^{61} が前掲に同じであり、 X^1 がフェニル基の3位又は4位に結合する化合物、そのプロドラッグ(ベンゾイル部分の4位のヒドロキシ基がアセトキシ基、ピバロイルオキシ基又はベンゾイルオキシ基に置き換わった化合物)若しくはその生理的に許容される塩又はその水和物若しくは溶媒和物である。10

特に好適な別の本発明の化合物は、式(I a)において R^{41} がシアノ基又はニトロ基であり、 R^{11} がヒドロキシ、 C_{1-6} アルキル又は C_{1-6} アルコキシで置換されていてもよいフェニル基であり、 R^{21} が基： $-Y^1-R^{71}$ で置換されていてもよいフェニル基であり、 Y^1 及び R^{71} が前掲に同じであり、 Y^1 がフェニル基の3位又は4位に結合する化合物、そのプロドラッグ(ベンゾイル部分の4位のヒドロキシ基がアセトキシ基、ピバロイルオキシ基又はベンゾイルオキシ基に置き換わった化合物)若しくはその生理的に許容される塩又はその水和物若しくは溶媒和物である。15 20

本発明の化合物のうちで、特に好適な化合物の具体例として以下の化合物、そのプロドラッグ(ベンゾイル部分の4位のヒドロキシ基がアセトキシ基、ピバロイルオキシ基又はベンゾイルオキシ基に置き換わった化合物)若しくはその生理的に許容される塩又はその水和物若しくは溶媒和物が挙げられる。25

3, 4-ジフェニル-2-フランカルボン酸2-(3-シアノ-4-ヒドロキシベンゾイル)ヒドラジド(実施例18の化合物)、

3, 4-ジフェニル-2-フランカルボン酸2-(4-ヒドロキシ-3-ニトロベンゾイル)ヒドラジド(実施例19の化合物)、

3-[3-(2, 3, 5, 6-テトラメチルベンジルオキシ)フェニル]-2-フランカルボン酸2-(3-シアノ-4-ヒドロキシベンゾイル)ヒドラジド (実施例1の化合物)、

3-[4-(2, 3, 5, 6-テトラメチルベンジルオキシ)フェニル]-2-
5 フランカルボン酸2-(3-シアノ-4-ヒドロキシベンゾイル)ヒドラジド (実施例15の化合物)、

3-[3-(2, 3, 5, 6-テトラメチルベンジルオキシ)フェニル]-2-フランカルボン酸2-(4-ヒドロキシ-3-ニトロベンゾイル)ヒドラジド (実施例20の化合物)、

10 3-[4-(2, 3, 5, 6-テトラメチルベンジルオキシ)フェニル]-2-フランカルボン酸2-(4-ヒドロキシ-3-ニトロベンゾイル)ヒドラジド (実施例113の化合物)、

4-フェニル-3-[3-(2, 3, 5, 6-テトラメチルベンジルオキシ)フェニル]-2-フランカルボン酸2-(3-シアノ-4-ヒドロキシベンゾイル)
15 ヒドラジド (実施例98の化合物)、

3-フェニル-4-[3-(2, 3, 5, 6-テトラメチルベンジルオキシ)フェニル]-2-フランカルボン酸2-(3-シアノ-4-ヒドロキシベンゾイル)ヒドラジド (実施例99の化合物)、

4-フェニル-3-[3-(2, 3, 5, 6-テトラメチルベンジルオキシ)フェニル]-2-フランカルボン酸2-(4-ヒドロキシ-3-ニトロベンゾイル)ヒドラジド (実施例100の化合物)、

3-(3-ベンジルオキシフェニル)-2-フランカルボン酸2-(3-シアノ-4-ヒドロキシベンゾイル)ヒドラジド (実施例3の化合物)、

3-(3-ベンジルオキシフェニル)-2-フランカルボン酸2-(4-ヒ
25 ドロキシ-3-ニトロベンゾイル)ヒドラジド (実施例101の化合物)、

3-(3-フェノキシフェニル)-2-フランカルボン酸2-(3-シアノ-4-ヒドロキシベンゾイル)ヒドラジド (実施例2の化合物)、

3-(3-フェネチルオキシフェニル)-2-フランカルボン酸2-(3-シアノ-4-ヒドロキシベンゾイル)ヒドラジド (実施例4の化合物)、

3-(3-フェネチルオキシフェニル)-2-フランカルボン酸2-(4-ヒドロキシ-3-ニトロベンゾイル)ヒドラジド (実施例209の化合物)、

3-[3-(4-ピリジルメチルオキシ)フェニル]-2-フランカルボン酸2-(3-シアノ-4-ヒドロキシベンゾイル)ヒドラジド (実施例102の化合物)、

3-[3-(4-メチルスルホニルベンジルオキシ)フェニル]-2-フランカルボン酸2-(4-ヒドロキシ-3-ニトロベンゾイル)ヒドラジド (実施例120の化合物)、

3-[3-(4-メチルスルホニルベンジルオキシ)フェニル]-2-フランカルボン酸2-(3-シアノ-4-ヒドロキシベンゾイル)ヒドラジド (実施例136の化合物)、

3-フェニル-2-フランカルボン酸2-(3-シアノ-4-ヒドロキシベンゾイル)ヒドラジド (実施例61の化合物)、

3-フェニル-2-フランカルボン酸2-(4-ヒドロキシ-3-ニトロベンゾイル)ヒドラジド (実施例143の化合物)、

3-[3-(2-メチルベンジルオキシ)フェニル]-2-フランカルボン酸2-(4-ヒドロキシ-3-ニトロベンゾイル)ヒドラジド (実施例119の化合物)、

3-[3-(3-メチルベンジルオキシ)フェニル]-2-フランカルボン酸2-(4-ヒドロキシ-3-ニトロベンゾイル)ヒドラジド (実施例123の化合物)、

3-[3-(4-メチルベンジルオキシ)フェニル]-2-フランカルボン酸2-(4-ヒドロキシ-3-ニトロベンゾイル)ヒドラジド (実施例126の化合物)、

3-[3-(2,5-ジメチルベンジルオキシ)フェニル]-2-フランカルボン酸2-(4-ヒドロキシ-3-ニトロベンゾイル)ヒドラジド (実施例127の化合物)、

3 - [3 - (3, 4 - ジメチルベンジルオキシ) フェニル] - 2 - フランカルボン酸 2 - (4 - ヒドロキシ - 3 - ニトロベンゾイル) ヒドラジド (実施例 129 の化合物)、

3 - [3 - (2, 4 - ジメチルベンジルオキシ) フェニル] - 2 - フランカルボン酸 2 - (4 - ヒドロキシ - 3 - ニトロベンゾイル) ヒドラジド (実施例 128 の化合物)、

3 - [3 - (2 - メチルスルホニルアミノベンジルオキシ) フェニル] - 2 - フランカルボン酸 2 - (4 - ヒドロキシ - 3 - ニトロベンゾイル) ヒドラジド (実施例 138 の化合物)、

10 3 - (4 - ブチルフェニル) - 2 - フランカルボン酸 2 - (4 - ヒドロキシ - 3 - ニトロベンゾイル) ヒドラジド (実施例 142 の化合物)、

3 - (3 - メチルフェニル) - 2 - フランカルボン酸 2 - (4 - ヒドロキシ - 3 - ニトロベンゾイル) ヒドラジド (実施例 145 の化合物)、

3 - (4 - メチルフェニル) - 2 - フランカルボン酸 2 - (4 - ヒドロキシ - 3 - ニトロベンゾイル) ヒドラジド (実施例 146 の化合物)、

3 - (3, 4 - ジメチルフェニル) - 2 - フランカルボン酸 2 - (4 - ヒドロキシ - 3 - ニトロベンゾイル) ヒドラジド (実施例 150 の化合物)、

3 - (3 - イソプロピルフェニル) - 2 - フランカルボン酸 2 - (4 - ヒドロキシ - 3 - ニトロベンゾイル) ヒドラジド (実施例 152 の化合物)、

20 3 - (4 - イソプロピルフェニル) - 2 - フランカルボン酸 2 - (4 - ヒドロキシ - 3 - ニトロベンゾイル) ヒドラジド (実施例 153 の化合物)、

3 - (4 - エチルフェニル) - 2 - フランカルボン酸 2 - (4 - ヒドロキシ - 3 - ニトロベンゾイル) ヒドラジド (実施例 156 の化合物)、

3 - (4 - ヘキシルフェニル) - 2 - フランカルボン酸 2 - (4 - ヒドロキシ - 3 - ニトロベンゾイル) ヒドラジド (実施例 158 の化合物)、

3 - (4 - ペンチルオキシフェニル) - 2 - フランカルボン酸 2 - (4 - ヒドロキシ - 3 - ニトロベンゾイル) ヒドラジド (実施例 159 の化合物)、

3 - (4 - プロピルフェニル) - 2 - フランカルボン酸 2 - (4 - ヒドロキシ - 3 - ニトロベンゾイル) ヒドラジド (実施例 160 の化合物)、

3- (4-ペンチルフェニル) - 2-フランカルボン酸 2- (4-ヒドロキシ-3-ニトロベンゾイル) ヒドラジド (実施例 162 の化合物)、

3- [3- (2-メトキシ-5-ピリジルメチルオキシ) フェニル] - 2-フランカルボン酸 2- (4-ヒドロキシ-3-ニトロベンゾイル) ヒドラジド
5 (実施例 164 の化合物)、

3- [3- (4-メトキシベンジルオキシ) フェニル] - 2-フランカルボン酸 2- (4-ヒドロキシ-3-ニトロベンゾイル) ヒドラジド (実施例 176 の化合物)、

3- [3- (2-アセチルアミノベンジルオキシ) フェニル] - 2-フラン
10 カルボン酸 2- (4-ヒドロキシ-3-ニトロベンゾイル) ヒドラジド (実施例 179 の化合物)、

3- (3-イソペンチルオキシフェニル) - 2-フランカルボン酸 2- (4-ヒドロキシ-3-ニトロベンゾイル) ヒドラジド (実施例 180 の化合物)、

3- (3-ブトキシフェニル) - 2-フランカルボン酸 2- (4-ヒドロキシ-3-ニトロベンゾイル) ヒドラジド (実施例 181 の化合物)、
15

3- (3-ペンチルオキシフェニル) - 2-フランカルボン酸 2- (4-ヒドロキシ-3-ニトロベンゾイル) ヒドラジド (実施例 182 の化合物)、

3- (3-イソブトキシフェニル) - 2-フランカルボン酸 2- (4-ヒドロキシ-3-ニトロベンゾイル) ヒドラジド (実施例 183 の化合物)、

20 3- (3-ヘキシルオキシフェニル) - 2-フランカルボン酸 2- (4-ヒドロキシ-3-ニトロベンゾイル) ヒドラジド (実施例 184 の化合物)、

3- (3-ヘプチルオキシフェニル) - 2-フランカルボン酸 2- (4-ヒドロキシ-3-ニトロベンゾイル) ヒドラジド (実施例 185 の化合物)、

3- (3-ヘキシルフェニル) - 2-フランカルボン酸 2- (4-ヒドロキシ-3-ニトロベンゾイル) ヒドラジド (実施例 188 の化合物)、
25

3- (3-ベンジルフェニル) - 2-フランカルボン酸 2- (4-ヒドロキシ-3-ニトロベンゾイル) ヒドラジド (実施例 189 の化合物)、

3- (3-ペンチルフェニル) - 2-フランカルボン酸 2- (4-ヒドロキシ-3-ニトロベンゾイル) ヒドラジド (実施例 192 の化合物)、

3-[3-(3-メチル-2-ブテニルオキシ)フェニル]-2-フランカルボン酸2-(4-ヒドロキシ-3-ニトロベンゾイル)ヒドラジド(実施例196の化合物)、

3-[3-(2-メチル-2-プロペニルオキシ)フェニル]-2-フランカルボン酸2-(4-ヒドロキシ-3-ニトロベンゾイル)ヒドラジド(実施例197の化合物)、

3-[3-(2-ブテニルオキシ)フェニル]-2-フランカルボン酸2-(4-ヒドロキシ-3-ニトロベンゾイル)ヒドラジド(実施例198の化合物)、及び

10 3-[3-(2-アリルオキシ)フェニル]-2-フランカルボン酸2-(4-ヒドロキシ-3-ニトロベンゾイル)ヒドラジド(実施例199の化合物)。

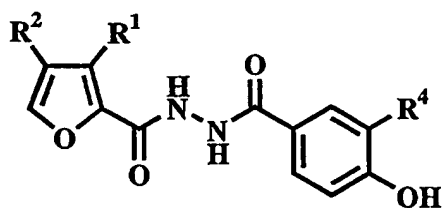
本発明に含まれる化合物の具体例として、上述の特に好適な化合物及び後記実施例の化合物に加えて、下記第2表に示す化合物及びそのプロドラッグ(ベンゾイル部分の4位のヒドロキシ基がアセトキシ基、ピバロイルオキシ基又はベンゾイルオキシ基に置き換わった化合物)が挙げられる。

第2表、後記実施例の第7表及び第9表においては記載の簡略化のために以下の略号を使用し、置換基を有する基は、当該基の直後のカッコ内に置換基を記載することにより表す。

20 Ac:アセチル基、Bn:ベンジル基、Bu^t:tert-ブチル基、Et:エチル基、iPr:イソプロピル基、Me:メチル基、MDO:メチレンジオキシ基、Morph:モルホリノ基、Naph:ナフチル基、Ph:フェニル基、Py:ピリジル基、Pyr:1-ピロリジニル基。

したがって、例えば、『Ph[3-OCH₂(3-Py)]』は、3-(3-ピリジルメトキシ)フェニル基を表し、『Ph[3-OBn(2-Cl-4,5-MDO)]』は、3-(2-クロロ-4,5-メチレンジオキシベンジルオキシ)フェニル基を表し、『Ph[3-OCH₂CONHPh[3,5-(OMe)₂]]』は、3-[(3,5-ジメトキシフェニル)カルバモイルメトキシ]フェニル基を表すことになる。

第2表



R ¹	R ²	R ⁴
Ph[3-OCH ₂ (3-Py)]	H	CN
Ph[3-OCH ₂ (3-Py)]	H	CF ₃
Ph[3-OCH ₂ (3-Py)]	H	CONH ₂
Ph[3-OCH ₂ (3-Py)]	H	COOBu ^t
Ph[3-OCH ₂ (3-Py)]	H	C≡CH
Ph[3-OCH ₂ (2-Py)]	H	CN
Ph[3-OCH ₂ (2-Py)]	H	CF ₃
Ph[3-OCH ₂ (2-Py)]	H	CONH ₂
Ph[3-OCH ₂ (2-Py)]	H	COOBu ^t
Ph[3-OCH ₂ (2-Py)]	H	C≡CH
Ph[3-OCH ₂ (4-Py)]	H	CF ₃
Ph[3-OCH ₂ (4-Py)]	H	CONH ₂
Ph[3-OCH ₂ (4-Py)]	H	COOBu ^t
Ph[3-OCH ₂ (4-Py)]	H	C≡CH
Ph[3-OCH ₂ (1-Naph)]	H	CN
Ph[3-OCH ₂ (2-Naph)]	H	CN
Ph[3-OBn(3-OMe)]	H	CN
Ph[3-OBn(2-OMe)]	H	CN
Ph[3-OBn(4-OMe)]	H	CN
Ph[3-OCH ₂ CH ₂ Ph(4-OMe)]	H	NO ₂
Ph[3-OBn(4-OCF ₃)]	H	NO ₂
Ph[3-OBn(4-OCF ₃)]	H	CN
Ph[3-OBn(4-iPr)]	H	NO ₂
Ph[3-OBn(4-iPr)]	H	CN
Ph[3-OCH ₂ [5-Py(2-Cl)]]	H	CN
Ph[3-OCH ₂ [3-Py(4,5-Cl ₂)]]	H	SO ₂ Me
Ph[3-OCH ₂ [4-Py(2,6-Cl ₂)]]	H	SO ₂ Me
Ph[3-OCH ₂ [4-Py(2,6-Cl ₂)]]	H	NO ₂
Ph[3-OCH ₂ [4-Py(2,6-Cl ₂)]]	H	CN
Ph[3-OCH ₂ [2-Py(4-Me)]]	H	NO ₂
Ph[3-OCH ₂ [2-Py[3,4-(OMe) ₂]]]	H	CN
Ph[3-OBn(4-NHAc)]	H	NO ₂
Ph[3-OBn(4-NO ₂)]	H	NO ₂

第2表の続き

R ¹	R ²	R ⁴
Ph[3-OBn(2-NMe ₂)]	H	NO ₂
Ph[3-OBn(2-NMe ₂)]	H	CN
Ph[3-OCH ₂ CH ₂ Ph(2-NMe ₂)]	H	NO ₂
Ph[3-OBn(3-NMe ₂)]	H	NO ₂
Ph[3-OBn(3-NMe ₂)]	H	CN
Ph[3-OCH ₂ CH ₂ Ph(3-NO ₂)]	H	NO ₂
Ph[3-OCH ₂ CH ₂ Ph(3-NEtMe)]	H	NO ₂
Ph[3-OBn(4-NMe ₂)]	H	NO ₂
Ph[3-OBn(4-NMe ₂)]	H	CN
Ph[3-OCH ₂ CH ₂ Ph(4-NEt ₂)]	H	NO ₂
Ph[3-OBn[4-(1-Pyrr)]]	H	NO ₂
Ph[3-OBn(4-Morph)]	H	NO ₂
Ph[3-OBn(3,4-Cl ₂)]	H	NO ₂
Ph[3-OBn(3,4-Cl ₂)]	H	CN
Ph[3-OBn(4-CF ₃)]	H	NO ₂
Ph[3-OBn(4-CF ₃)]	H	CN
Ph[3-OBn[2,3,4-(OMe) ₃]]	H	NO ₂
Ph[3-OBn[2,3,4-(OMe) ₃]]	H	CN
Ph[3-OBn[3,5-(OMe) ₂]]	H	NO ₂
Ph[3-OBn[3,5-(OMe) ₂]]	H	CN
Ph[3-OBn[2,5-(OMe) ₂]]	H	SO ₂ Me
Ph[3-OBn[2,3-(OMe) ₂]]	H	SO ₂ Me
Ph[3-OBn(3-CH ₂ OH)]	H	SO ₂ Me
Ph[3-OBn(5,6-Cl ₂ -3-CH ₂ OH)]	H	NO ₂
I	Ph[3-Obn(2,3,5,6-Me ₄)]	NO ₂
I	Ph[3-Obn(2,3,5,6-Me ₄)]	CN
Ph[3-OBn(2,3,5,6-Me ₄)]	-C≡CH	NO ₂
Ph[3-OBn(2,3,5,6-Me ₄)]	-C≡CH	CN
Ph[3-OBn(2,3,5,6-Me ₄)]	-CH=CH ₂	NO ₂
Ph[3-OBn(2,3,5,6-Me ₄)]	-CH=CH ₂	CN
-C≡CH	Ph[3-Obn(2,3,5,6-Me ₄)]	NO ₂
-C≡CH	Ph[3-Obn(2,3,5,6-Me ₄)]	CN
-CH=CH ₂	Ph[3-Obn(2,3,5,6-Me ₄)]	NO ₂
-CH=CH ₂	Ph[3-Obn(2,3,5,6-Me ₄)]	CN
Ph[3-OBn(2-Cl-4,5-MDO)]	H	NO ₂
Ph[3-OBn(2-Cl-4,5-MDO)]	H	CN
Ph[3-OCH ₂ [2-Py(6-Me)]]	H	CN
Ph[3-OBn(4-Bu ^t)]	H	NO ₂

第2表の続き

R ¹	R ²	R ⁴
Ph[3-OBn(4-Bu ^t)]	H	CN
Ph	Ph(4-OH)	NO ₂
Ph	Ph(4-OH)	CN
Ph	Ph(4-OH)	CF ₃
Ph(4-OH)	Ph	NO ₂
Ph(4-OH)	Ph	CN
Ph(4-OH)	Ph	CF ₃
Ph	Ph[3-Obn(2, 3, 5, 6-Me ₄)]	NO ₂
Ph	Ph(4-Ome)	NO ₂
Ph	Ph(4-Ome)	CF ₃
Ph(4-Ome)	Ph	NO ₂
Ph(4-Ome)	Ph	CN
Ph(4-Ome)	Ph	CF ₃
Ph(3-OBn)	Ph	NO ₂
Ph(3-OBn)	Ph	CN
Ph(3-OCH ₂ CH ₂ Ph)	Ph	NO ₂
Ph(3-OCH ₂ CH ₂ Ph)	Ph	CN
Ph[3-OBn(2, 3, 5, 6-Me ₄)]	H	CF ₃
Ph[3-OBn(2, 3, 5, 6-Me ₄)]	H	CONH ₂
Ph[3-OBn(2, 3, 5, 6-Me ₄)]	H	COOBu ^t
Ph[3-OBn(2, 3, 5, 6-Me ₄)]	H	C≡CH
Ph[4-OBn(2, 3, 5, 6-Me ₄)]	H	CF ₃
Ph[4-OBn(2, 3, 5, 6-Me ₄)]	H	CONH ₂
Ph[4-OBn(2, 3, 5, 6-Me ₄)]	H	COOBu ^t
Ph[4-OBn(2, 3, 5, 6-Me ₄)]	H	C≡CH
Ph(3-OBn)	H	CF ₃
Ph(3-OBn)	H	CONH ₂
Ph(3-OBn)	H	COOBu ^t
Ph(3-OBn)	H	C≡CH
Ph(3-OCH ₂ CH ₂ Ph)	H	CF ₃
Ph(3-OCH ₂ CH ₂ Ph)	H	CONH ₂
Ph(3-OCH ₂ CH ₂ Ph)	H	COOBu ^t
Ph(3-OCH ₂ CH ₂ Ph)	H	C≡CH
Ph[3-OBn(2, 3, 5, 6-Me ₄)]	Ph	CF ₃
Ph[3-OBn(2, 3, 5, 6-Me ₄)]	Ph	CONH ₂
Ph[3-OBn(2, 3, 5, 6-Me ₄)]	Ph	COOBu ^t
Ph[3-OBn(2, 3, 5, 6-Me ₄)]	Ph	C≡CH
Ph[4-OBn(2, 3, 5, 6-Me ₄)]	Ph	CF ₃

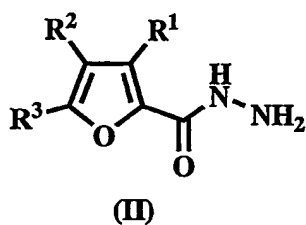
第2表の続き

R ¹	R ²	R ⁴
Ph[4-OBn(2,3,5,6-Me ₄)]	Ph	CONH ₂
Ph[4-OBn(2,3,5,6-Me ₄)]	Ph	COOBu ^t
Ph[4-OBn(2,3,5,6-Me ₄)]	Ph	C≡CH
Ph(3-OBn)	Ph	CF ₃
Ph(3-OBn)	Ph	CONH ₂
Ph(3-OBn)	Ph	COOBu ^t
Ph(3-OBn)	Ph	C≡CH
Ph(3-OCH ₂ CH ₂ Ph)	Ph	CF ₃
Ph(3-OCH ₂ CH ₂ Ph)	Ph	CONH ₂
Ph(3-OCH ₂ CH ₂ Ph)	Ph	COOBu ^t
Ph(3-OCH ₂ CH ₂ Ph)	Ph	C≡CH
Ph	Ph	CONH ₂
Ph	Ph	COOBu ^t
Ph	Ph	C≡CH
Ph	Ph[3-Obn(2,3,5,6-Me ₄)]	CF ₃
Ph(3-OCH ₂ CONHPh)	H	NO ₂
Ph(3-OCH ₂ CONHPh)	H	CN
Ph[3-OCH ₂ CONH[2-Py(4-Me)]]	H	NO ₂
Ph[3-OCH ₂ CONH[2-Py(4-Me)]]	H	CN
Ph[3-OCH ₂ CONH[2-Py(3-Cl-5-CF ₃)]]	H	NO ₂
Ph[3-OCH ₂ CONHPh(4-F)]	H	NO ₂
Ph[3-OCH ₂ CONHPh(4-F)]	H	CN
Ph[3-OCH ₂ CONHPh(4-OMe)]	H	NO ₂
Ph[3-OCH ₂ CONHPh(4-OMe)]	H	CN
Ph[3-OCH ₂ CONHPh(4-SO ₂ NH ₂)]	H	NO ₂
Ph[3-OCH ₂ CONHPh[3,5-(OMe) ₂]]	H	NO ₂
Ph[3-OCH ₂ CONHPh[3,5-(OMe) ₂]]	H	CN
Ph[3-OCH ₂ CONHPh(4-iPr)]	H	NO ₂
Ph[3-OCH ₂ CONHPh(4-iPr)]	H	CN
Ph[3-OCH ₂ CONHPh(4-CF ₃)]	H	NO ₂
Ph[3-OCH ₂ CONHPh(4-CF ₃)]	H	CN
Ph[3-OCH ₂ CONHPh(4-Bu ^t)]	H	NO ₂
Ph[3-OCH ₂ CONHPh(4-Bu ^t)]	H	CN
Ph[3-CH=CH-CH ₂ (2-Py)]	H	NO ₂
Ph[3-CH=CH-CH ₂ (2-Py)]	H	CN
Ph[3-CH=CH-Ph(4-OMe)]	H	NO ₂
Ph[3-CH=CH-Ph(3-NO ₂)]	H	NO ₂
Ph[3-CH=CH-Ph(2-NMe ₂)]	H	NO ₂

第2表の続き

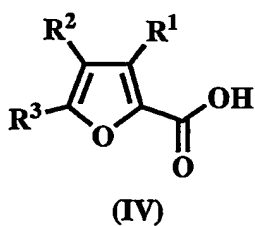
R ¹	R ²	R ⁴
Ph[3-CH=CH-Ph(3-NEtMe)]	H	NO ₂
Ph[3-CH=CH-Ph(4-NEt ₂)]	H	NO ₂
Ph[3-CH=CH-CH ₂ Ph(4-OMe)]	H	NO ₂
Ph[3-CH=CH-CH ₂ Ph(4-OMe)]	H	CN
Ph[3-CH=CH-CH ₂ Ph[3,5-(OMe) ₂]]	H	NO ₂
Ph[3-CH=CH-CH ₂ Ph[3,5-(OMe) ₂]]	H	CN
Ph[3-OCH ₂ CO(3-Py)]	H	NO ₂
Ph[3-OCH ₂ CO(3-Py)]	H	CN
Ph[3-OCH ₂ COPh(4-OMe)]	H	NO ₂
Ph[3-OCH ₂ COPh(4-OMe)]	H	CN
Ph[3-OCH ₂ COPh[2,4-(OMe) ₂]]	H	NO ₂
Ph[3-OCH ₂ COPh[2,4-(OMe) ₂]]	H	CN
Ph[3-OCH ₂ COPh(4-SO ₂ NEt ₂)]	H	NO ₂
Ph[3-OCH ₂ COPh(4-NHSO ₂ Me)]	H	NO ₂
Ph[3-OCH ₂ COPh[4-(1-Pyrr)]]	H	NO ₂

式(I)で表される化合物及びそのプロドラッグは、例えば、下記式(II)の化合物と式(III)の化合物又はそのカルボキシル基における反応性誘導体とを反応させるか、又は式(IV)の化合物又はそのカルボキシル基における反応性誘導体と式(V)の化合物とを反応させ、必要に応じて生成物を他の式(I)の化合物に変換させることにより製造することができる。



A'-COOH

(III)

A'-CONHNH₂

(V)

(式中、A' は前掲Aと同じ基であるか、あるいはAの4位のヒドロキシ基がエーテル化、アシル化又はカルバメート化された基であり、R¹、R²及びR³は前掲に同じものを意味する。)

ヒドラジド化の具体例は、参考例4、18、31、32、40、72、73、589等において説明されている。

式(III)の化合物又は式(IV)の化合物のカルボキシル基における反応性誘導体としては、例えば活性エステル、酸無水物、酸ハライド(特に酸クロリド)を挙げることができる。活性エステルの具体例としては、p-ニトロフェニルエステル、N-ヒドロキシコハク酸イミドエステル、ペンタフルオロフェニルエステルが挙げられる。酸無水物の具体例としては、対称酸無水物又はクロロ炭酸エチル、クロロ炭酸イソブチル、イソ吉草酸、ピバリン酸等との混合酸無水物が挙げられる。

式(II)の化合物と式(III)の化合物若しくはそのカルボキシル基における反応性誘導体との反応、或いは式(IV)の化合物若しくはそのカルボキシル基における反応性誘導体と式(V)の化合物との反応は、アミド結合形成反応に通常用いられる反応条件下に行われる。

式(III)の化合物又は式(IV)の化合物自体を用いる場合には、本反応は通常、縮合剤の存在下に行われる。縮合剤の具体例としては、N, N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(WSC)、N, N'-カルボニルジイミダゾール、ベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリスピロリジノホスホニウム ヘキサフルオロホスファート(PyBOP試薬)、ベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリス(ジメチルアミノ)ホスホニウム ヘキサフルオロホスファート(BOP試薬)が挙げられる。これらの縮合剤は単独で、又は、これら縮合剤と、N-ヒドロキシコハク酸イミド、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール等のペプチド合成試薬を組み合わせることで用いることができる。

式(II)の化合物と式(III)の化合物若しくはそのカルボキシル基における反応性誘導体との反応、或いは式(IV)の化合物若しくはそのカルボキシル基における反応性誘導体と式(V)の化合物との反応は、溶媒中又は無溶媒下に行われる。使用する溶媒は、原料化合物の種類等に従って選択されるべきであるが、例えばトル

エン、テトラヒドロフラン、ジオキサン、エチレングリコールジエチルエーテル、ジクロロメタン、クロロホルム、酢酸エチル、アセトン、アセトニトリル、ジメチルホルムアミド、1, 3-ジメチル-2-イミダゾリジノン、1-メチル-2-ピロリジノンが挙げられる。これらの溶媒はそれぞれ単独で、或いは2種以上
5 混合して用いられる。

本反応は必要に応じて塩基の存在下で行われる。塩基の具体例としては、炭酸カリウム、重炭酸ナトリウムのような無機塩基、或いは、トリエチルアミン、エチルジイソプロピルアミン、N-メチルモルホリン、ピリジン、4-ジメチルアミノピリジンのような有機塩基が挙げられる。反応温度は用いる原料化合物の種
10 類等により異なるが、通常、約0℃～約100℃である。

化合物(II)、化合物(III)、化合物(IV)又は化合物(V)の構造中に反応に関与する官能基が存在する場合には、それらを常法に従って保護しておき、反応終了後に保護基を脱離させることが望ましい。例えば、アルコール性ヒドロキシ基の保護基としては、tert-ブチルジメチルシリル基のようなトリアルキルシリル基が
15 好ましく、当該保護基の脱離は、生成物をテトラヒドロフラン中、フッ化テトラブチルアンモニウムで処理することにより、容易にアルコール性ヒドロキシ基を有する式(I)の化合物に変換することができる。本反応の具体例は、参考例43で説明されている。

フェノール性ヒドロキシ基が低級アルコキシ基に置き換わった式(I)の化合物
20 が得られた場合には、常法に従って、フェノール性エーテルの開裂に適した条件下に処理することにより、フェノール性ヒドロキシ基を有する式(I)の化合物に変換することができる。フェノール性エーテルの開裂条件は、生成物の種類等により適宜選択されるべきであるが、例えば、生成物をジクロロメタン中の三臭化ホウ素、或いは無溶媒下に塩酸ピリジンで処理することにより、容易にフェノール性ヒドロキシ基を有する式(I)の化合物に変換することができる。フェノール性ヒドロキシ基がベンジルオキシ基に置き換わった式(I)の化合物が得られた場合には、常法に従って加水素分解することにより、フェノール性ヒドロキシ基を有する式(I)の化合物に変換することができる。フェノール性ヒドロキシ基がアルキルカルボニルオキシ基に置き換わった式(I)の化合物が得られた場合には、

常法に従って加水分解することにより、フェノール性ヒドロキシ基を有する式(I)の化合物に変換することができる。一方、フェノール性ヒドロキシ基を有する式(I)の化合物は、常法に従って、各種のアルキル化剤と反応させるか、あるいは、各種のカルボン酸若しくはその反応性誘導体又は無機酸若しくはその反応性誘導体と反応させることにより、式(I)で表される化合物のプロドラッグに変換することができる。

上記製法における原料化合物である化合物(II)、化合物(III)、化合物(IV)及び化合物(V)は、自体公知の方法により製造することができるか、或いは市販されているので容易に入手することができる。以下に、代表的な製造方法について説明する。

式(IV)の化合物は、式(II)の化合物製造における一段階前の化合物と考えられるので、最初に式(IV)の化合物の製造方法について説明する。

式(IV)の化合物又は該化合物のカルボキシル基における反応性誘導体は、以下に説明するようなフラン化合物の分野において公知の合成法又は反応を組み合わせることによって製造することができる。

1. フラン骨格の2位へのカルボキシル基の導入

フラン骨格の2位へのカルボキシル基の導入は、Bull. Soc. Chim., 1970, 1838-1846、J. Chem. Soc., Perkin Trans. II, 1998, 679-689、Synth. Commun., 1998, 28, 1093-1096、参考例36～39又は42に記載の方法に従って、或いはこれらの方法に準じて行うことができる。この方法により、2位が無置換のフラン化合物から2-フランカルボン酸化合物が製造できる。この反応に用いる2位が無置換のフラン化合物は、例えば上記文献および参考例に記載の方法に従って、或いはこれらに準じた方法に従って製造できる。

2. フラン骨格への非置換又は置換(ヘテロ)アリール基の導入

3位、4位及び／又は5位に臭素を有する2-フランカルボン酸化合物と、非置換又は置換(ヘテロ)アリールボロン酸とを、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウムのようなパラジウム触媒及び炭酸セシウムのような塩基の存在下に反応させると、3位、4位及び／又は5位が非置換又は置換(ヘテロ)アリール基である2-フランカルボン酸化合物が製造できる。本反応の具体例は、参考例2、5、

10～14、17、19、23、30、54、56、58～61、69、71、
76～78、79、81及び87において説明されている。

3位、4位及び／又は5位に臭素を有する2-フランカルボン酸化合物は市販されているか、或いは自体公知の方法、例えば参考例1及び10に挙げる文献に
5 記載の方法に従って、或いはこれらに準じた方法に従って製造できる。

非置換又は置換(ヘテロ)アリールボロン酸は市販されているか、或いは対応するプロモ(ヘテロ)アリール誘導体を原料として自体公知の方法、例えば参考例16及び29に記載の方法に従って、或いはこれらに準じた方法に従って製造できる。プロモ(ヘテロ)アリール誘導体は市販されているか、或いは自体公知の方法、
10 参考例15及び28に記載の方法などに従って、或いはこれらに準じた方法に従って製造できる。

フラン骨格に導入された置換アリール基がベンジルオキシアリール基である場合は、該化合物は加水素分解することによってヒドロキシアリール基を有するフラン化合物へと変換される。ヒドロキシアリール基を有するフラン化合物を、常
15 法に従って、アルキル化反応条件下に各種のアルキル化剤又は置換アリールアルキル化剤と反応させると、ヒドロキシ基がアルコキシ基又は置換アリールアルキルオキシ基に変換された化合物が得られる。本反応の具体例は、参考例3、6～9、20、21、27、28及び70において説明されている。

ヒドロキシアリール基を有する2-フランカルボン酸化合物は、例えば、トリフルオロメタンスルホン酸無水物と反応させてヒドロキシ基をトリフルオロメチルスルホニルオキシ基に変換させた後、ベンジルジメチルアミンなどの各種の有機亜鉛試薬と反応させると、ベンジルアリール基などの種々の置換基を有する2-フランカルボン酸化合物へと変換される。参考例24及び25は具体例を説明している。

25 3. 3位及び4位に同一の非置換又は置換(ヘテロ)アリール基を有するカルボン酸化合物の合成

3位及び4位に同一の非置換又は置換(ヘテロ)アリール基を有する2-フランカルボン酸化合物は、薬学雑誌, 1974, 94, 1312-1321に記載の方法に準じて製造することができる。

4. 脱離基の導入、続いての置換反応

参考例 5 2 及び 5 5 に示すように、3 位及び 4 位又は 3 位にフェニル基を有する 2-フランカルボン酸化合物は、臭素と反応させると、5 位が容易にブロム化される。

- 5 2-フランカルボン酸化合物の 5 位の臭素原子は、例えば参考例 5 3 に示すように、容易に C_{1-6} アルコキシ基に変換される。また、該臭素原子は参考例 2 5 に記載の方法に従って C_{1-6} アルキル基又はアリール置換 C_{1-4} アルキル基に変換される。

5. 側鎖官能基の修飾

- 10 側鎖のアルコール性ヒドロキシ基は、常法に従って、アシル化、カルバメート化、アセトキシ化、非置換もしくは置換アミノカルボニルメチル化又はエーテル化することができ、参考例 4 4 ~ 4 7 は具体例を説明している。

ヒドロキシメチル基は、容易に酸化されてホルミル基に変換される。ホルミル基はジ置換アミンとの還元的アミノ化反応により容易にジ置換アミノメチル基へ
15 と変換される。また、ホルミル基は Wittig 反応に付すことにより置換されていてもよいアルケニル基に変換される。参考例 4 8 ~ 5 0 は具体例を説明している。

式 (III) の化合物及びカルボキシ基における反応性誘導体は市販されているか、或いは自体公知の方法、例えば後記参考例 6 2 ~ 6 8 に記載の方法に従って、或いはこれらに準じた方法に従って製造することができる。式 (III) の化合物のフ
20 エノール性ヒドロキシ基がアセトキシ基に置換された化合物は市販されているか、或いは自体公知の方法、後記参考例 8 0、8 5、8 6 に記載の方法に従って、或いはこれらに準じた方法に従って製造することができる。

式 (II) の化合物又は式 (V) の化合物は、式 (IV) の化合物又は式 (III) の化合物の低級アルキルエステル (特に C_{1-2} アルキルエステル) とヒドラジン-水和物とを
25 常法に従って反応させるか、あるいは参考例 8 9 に示す方法に準じることにより製造することができる。

上記製造方法或いはこれらに準じた製造方法により生成する式 (I) の化合物又はそのプロドラッグは、クロマトグラフィー、再結晶、再沈殿等の常法に従って単離・精製することができる。式 (I) の化合物又はそのプロドラッグは、構造中

に存在する官能基の種類、原料化合物の選定、反応・処理条件等により、酸付加塩又は塩基との塩等の形で得られるが、常法に従って式(I)の化合物又はそのプロドラッグに変換することができる。一方、構造中に酸付加塩を形成しうる基を有する式(I)の化合物又はそのプロドラッグは、常法に従って各種の酸と処理することにより酸付加塩に導くことができる。また、構造中に塩基との塩を形成しうる基を有する式(I)の化合物又はそのプロドラッグは、常法に従って各種の塩基と処理することにより塩に導くことができる。

以下に、試験例を挙げて本発明化合物のグルカゴン受容体拮抗薬としての有用性を支持する効果について説明する。

10 試験例1 ―グルカゴン結合阻害試験―

本試験は、Bioorg. Med. Chem. Lett., 1992, 12, 915-918に記載の方法に準じて、マウス肝臓又はラット肝臓から膜標本作製し、これをグルカゴン受容体標本として、 ^{125}I ―グルカゴン結合活性を測定した。

SD系雄性ラット(体重約250g)又はddY系雄性マウス(体重約30g)より肝臓を摘出した。肝臓湿重量の20倍量の50mM Tris-HCl buffer (pH7.2)を加え、glass-Teflon ホモジナイザーを用いてホモジナイズした。ホモジネートを30,000×gで15分間遠心分離した。得られた沈渣を再び肝臓湿重量の20倍量の50mM Tris-HCl buffer (pH7.2)に懸濁し、30,000×gで15分間遠心分離した。得られた沈渣を肝膜標本とした。

肝膜標本を肝臓湿重量の100倍量の1mg/ml BSA(ナカライテスク(株))と0.1mg/ml bacitracin(和光純薬(株))を含む50mM Tris-HCl buffer (pH7.2)に懸濁し、その0.16mlに ^{125}I ―グルカゴン(PerkinElmer Life Sciences Inc., 米国)(最終濃度50pM)及び試験化合物を加えて全量を0.2mlとし、25℃で30分間インキュベートした。

膜に結合した ^{125}I ―グルカゴンを0.1%ポリエチレンイミン(ナカライテスク(株))で前処理したGF/Cフィルター(Whatman International Ltd., 英国)上に吸引濾過することにより回収し、フィルターを50mM Tris-HCl buffer (pH7.4)で3回洗浄し、フィルターの放射活性をγカウンタ(ARC-360)(アロカ(株))で測定した。全結合量より1μMグルカゴン((株)ペプチド研究所)存在

下での非特異的結合量を差し引いて特異的結合量を求めた。なお、試験は duplicate で行った。

試験化合物非存在下での結合量を 100% として、試験化合物各濃度における 阻害率(%)を求め、50%結合阻害濃度(IC_{50} 値)を pseudo Hill プロットにより算出した。結果を第3表に示す。

第3表 グルカゴン結合阻害活性

試験化合物	I C ₅₀ (nM)		試験化合物	I C ₅₀ (nM)	
	マウス	ラット		マウス	ラット
実施例 1	99	21	実施例 2	140	330
実施例 3	52	30	実施例 4	130	28
実施例 5	130	200	実施例 8	310	170
実施例 9	75	210	実施例 10	230	180
実施例 11	450	140	実施例 12	170	85
実施例 13	180	190	実施例 15	170	27
実施例 16	180	87	実施例 17	160	99
実施例 18	120	41	実施例 19	97	86
実施例 20	24	9.2	実施例 43	390	160
実施例 45	120	220	実施例 53	240	75
実施例 54	380	150	実施例 56	220	150
実施例 59	84	35	実施例 60	160	120
実施例 61	200	58	実施例 98	4.0	1.5
実施例 99	13	3.4	実施例 100	9.1	5.8
実施例 101	28	33	実施例 102	93	95
実施例 107	360	140	実施例 108	310	110
実施例 113	43	28	実施例 115	80	54
実施例 119	9.6	16	実施例 120	27	37
実施例 123	65	33	実施例 126	15	14
実施例 127	7.8	8.6	実施例 128	2.8	3.4
実施例 129	6.1	5.2	実施例 136	48	96
実施例 138	23	15	実施例 142	9.3	5.5
実施例 143	56	89	実施例 145	190	100
実施例 146	38	27	実施例 150	73	90
実施例 152	250	120	実施例 153	18	24
実施例 156	45	44	実施例 158	7.1	5.9
実施例 159	60	31	実施例 160	3.4	2.9
実施例 162	8.6	9.6	実施例 164	6.5	3.9
実施例 176	5.2	6.4	実施例 179	28	63
実施例 180	46	84	実施例 181	62	30
実施例 182	50	49	実施例 183	34	51
実施例 184	59	18	実施例 185	23	20
実施例 189	3.0	5.5	実施例 190	110	110
実施例 196	63	40	実施例 197	56	37
実施例 198	20	75	実施例 199	75	99

第3表 (つづき) グルカゴン結合阻害活性

試験化合物	I C ₅₀ (nM)		試験化合物	I C ₅₀ (nM)	
	マウス	ラット		マウス	ラット
実施例 1 6 1	1 4 0	1 0 0	実施例 2 2 3	2 6	1 2
実施例 1 8 8	2 8	2 6	実施例 2 2 4	4 8	2 7
実施例 1 9 3	3 5 0	3 3 0	実施例 2 2 5	6 8	1 1
実施例 2 0 3	7. 7	7. 9	実施例 2 2 6	3 1	2 1
実施例 2 0 4	5. 4	3. 6	実施例 2 2 7	5 5	2 4
実施例 2 0 7	9. 5	8. 0	実施例 2 2 9	5 8	2 8
実施例 2 0 8	2 7 0	2 9 0	実施例 2 3 0	1 2 0	3 3
実施例 2 0 9	3 5	2 0	実施例 2 3 2	3 4	3 8
実施例 2 1 0	7. 9	3. 9	実施例 2 3 4	5 6	3 9
実施例 2 1 1	2 5	8. 5	実施例 2 3 5	1 8	4 9
実施例 2 1 2	2 0	1 5	実施例 2 3 8	2 1 0	1 6 0
実施例 2 1 3	8 0	3 5	実施例 2 4 0	1 8 0	3 0 0
実施例 2 1 4	3 9	4 9	実施例 2 4 2	1 8 0	8 9
実施例 2 1 7	3 7	6 0	実施例 2 4 3	2 9 0	3 8 0
実施例 2 1 8	5 6	9 5	実施例 2 4 5	6 4	2 9
実施例 2 2 2	4 2	2 5			

第3表から明らかなように、本発明の化合物は、マウス及びラットのグルカゴン受容体に対して強い結合阻害活性を示した。なお、第3表に示す化合物のいくつかは、ヒト正常肝細胞から調製した膜標本を用いたグルカゴン結合阻害試験において強い阻害活性を示すことを確認している。

試験例 2 ラットにおけるグルカゴン刺激血糖上昇に対する阻害効果

本試験は、J. Med. Chem., 2001, 44 (19), 3141-3149 に記載の方法に準じて行った。

- 10 試験には雄のSD系ラット(試験時体重：200～250g)を各群5～16匹使用した。試験化合物を0.5%トラガントに懸濁し、その所定用量を動物に経口投与した。30分後にグルカゴン((株)ペプチド研究所)を3.0 μ g/kgの用量で静脈内投与し、10分後にラット尾部より採血した。採取した血液を遠心分離し、血漿中のグルコース濃度をグルコースオキシダーゼ法により測定した。なお、
- 15 動物は日本チャールズリバーより購入し、実験当日朝まで餌(標準飼料CE-2、日本クレア社)及び水を自由に摂取させた。

上記第3表に示す化合物のいくつかは、10～100mg/kgの投与量においてグルカゴン刺激血糖上昇を有意に抑制した。

試験例3 —GK (Goto-Kakizaki)ラットに対する血糖低下作用—

本試験には、血糖値が160mg/dL以上の雄性GKラット(9～11週齢)5を使用した。ここでGKラットとは、2型糖尿病モデルラットとして確立された動物のことをいう。本試験に使用した動物は、試験開始前3日以内の血糖値が各群に偏りがないように各群9匹に群分けした。0.5%CMCに懸濁した試験化合物の所定用量を動物に経口投与し、4時間後にラット尾部より採血した。採取した血液を遠心分離し、血漿中のグルコース濃度をグルコースオキシダーゼ法により測定した。なお、動物は日本チャールズリバーより購入し、実験当日朝まで餌(標準飼料CE-2、日本クレア社)及び水を自由に摂取させた。

上記第3表に示す化合物のいくつかは、3～100mg/kgの投与量において血糖値を有意に低下させた。

上記試験結果から明らかなように、式(I)の化合物、そのプロドラッグ若しくはその生理的に許容される塩、又はその水和物若しくは溶媒和物(以下「本発明の化合物」ということもある)は、強いグルカゴン受容体拮抗作用を有し、しかも毒性も低いので、グルカゴンが関与する症状及び疾患の予防及び／又は治療薬として使用することができる。具体的には、高血糖、耐糖能異常、インスリン抵抗性症候群、X症候群、1型糖尿病、2型糖尿病、高脂血症、高トリグリセライド血症、高リポ蛋白血症、高コレステロール血症、動脈硬化症、グルカゴノーマ、急性膵炎、心血管障害、高血圧、心肥大、消化管障害、肥満、肥満による糖尿病、糖尿病性合併症(白内障、網膜症、角膜症、神経障害、腎症など)等の症状及び疾患の予防及び／又は治療に適用することができる。

本発明の化合物の投与経路としては、経口投与、非経口投与、直腸内投与、のいずれでもよいが、経口投与が好ましい。本発明の化合物の投与量は、化合物の種類、投与方法、患者の症状・年齢等により異なるが、通常0.1～100mg/kg/日、好ましくは0.5～50mg/kg/日であり、1回又は数回に分けて投与することができる。

本発明の化合物は通常、医薬用担体と混合して調製した医薬組成物の形でグルカゴン受容体拮抗薬として適用される。医薬組成物の具体例としては、錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤、シロップ剤、注射剤、貼付剤、坐剤等が挙げられる。これらの医薬組成物は常法に従って調製される。

- 5 医薬用担体としては、医薬分野において常用され、かつ本発明の化合物と反応しない物質が用いられる。錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤製造に用いられる医薬用担体の具体例としては、乳糖、トウモロコシデンプン、白糖、マンニトール、硫酸カルシウム、結晶セルロースのような賦形剤、カルメロースナトリウム、変性デンプン、カルメロースカルシウムのような崩壊剤、メチルセルロース、ゼラ
- 10 チン、アラビアゴム、エチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルピロリドンのような結合剤、軽質無水ケイ酸、ステアリン酸マグネシウム、タルク、硬化油のような滑沢剤が挙げられる。錠剤は、カルナウバロウ、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、マクロゴール、ヒドロキシプロピルメチルフタレート、セルロースアセテートフタレート、白糖、酸化チタン、ソルビタン脂肪
- 15 酸エステル、リン酸カルシウムのようなコーティング剤を用い、周知の方法でコーティングしてもよい。

- シロップ剤製造に用いられる担体の具体例としては、白糖、ブドウ糖、果糖のような甘味剤、アラビアゴム、トラガント、カルメロースナトリウム、メチルセルロース、アルギン酸ナトリウム、結晶セルロース、ビーガムのような懸濁化剤、
- 20 ソルビタン脂肪酸エステル、ラウリル硫酸ナトリウム、ポリソルベート 80 のような分散剤が挙げられる。シロップ剤製造にあたっては、必要に応じて矯味剤、芳香剤、保存剤等を添加することができる。また、用時溶解または懸濁するドライシロップの形であってもよい。

- 坐剤の基剤の具体例としては、カカオ脂、飽和脂肪酸グリセリンエステル、グリセロゼラチン、マクロゴールが挙げられる。坐剤製造にあたっては、必要に応じて界面活性剤、保存剤等を添加することができる。
- 25

これらの医薬組成物は、通常、活性成分として式(I)の化合物、そのプロドラッグ若しくはその生理的に許容される塩又はその水和物若しくは溶媒和物を0.

5%以上、好ましくは10～70%の割合で含有することができる。これらの医薬組成物はまた、以下に述べる治療上有効な他の物質を含有していてもよい。

本発明の化合物を含有する医薬組成物は、患者の症状等に応じて、2型糖尿病の治療又は予防に使用される各種の医薬とともに適用することもできる。医薬の
 5 具体例としては、スルホニル尿素薬(例、グリベンクラミド、グリクラジド、グリメピリド、グリクロピラミド、クロルプロパミド、トルブタミド、アセトヘキサミド、トラザミド)、ピグアニド薬(例、塩酸メトホルミン、塩酸ブホルミン)、 α グルコシダーゼ阻害薬(例、アカルボース、ボグリボース、ミグリトール)、速効型インスリン分泌促進薬(例、ナテグリド、レパグリニド、ミチグリニド)、アル
 10 ドースリダクターゼ阻害薬(例、エバルレスタット)、インスリン、インスリン類似体、抗肥満薬(例、塩酸シブトラミン)及びリパーゼ阻害薬(例、オルリスタット)を挙げることができる。

発明を実施するための最良の形態

15 以下に参考例及び実施例を挙げて本発明を更に具体的に説明するが、本発明はこれら実施例に限定されるものではない。なお、化合物の同定は、元素分析値、マススペクトル、IRスペクトル、NMRスペクトル、HPLC(高速液体クロマトグラフィー)などにより行った。HPLCの分析条件は、カラム〔CAPCELL PAK C18 SG 120(資生堂製)、4.6φ×150 mm〕、温度30℃、流速1ml/分、溶出溶
 20 媒：アセトニトリル/0.05%トリフルオロ酢酸水溶液=45/55、UV検出(254 nm)であった。

参考例及び実施例の記載の簡略化のために次の略号を使用することもある。

BOP試薬：ベンゾトリアゾールー1-イルオキシトリス(ジメチルアミノ)ホスホニウム ヘキサフルオロホスファート、DMF：ジメチルホルムアミド、Py
 25 BOP試薬：ベンゾトリアゾールー1-イルオキシトリスピロリジノホスホニウムヘキサフルオロホスファート、THF：テトラヒドロフラン、WSC：1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩。

参考例1

3-プロモ-2-フランカルボン酸エチルの製造：

3-ブロモ-2-フランカルボン酸(17.2 g)のジクロロメタン(100 ml)溶液に、WSC(17.3 g)、4-ジメチルアミノピリジン(1.1 g)及びエタノール(5.2 ml)を加え25℃で5時間攪拌した。反応液を飽和食塩水で洗浄し、MgSO₄で乾燥後、溶媒を減圧で留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒：酢酸エチル／ヘキサン=1／30)で精製して目的物を17.5 g得た。

なお、原料化合物の3-ブロモ-2-フランカルボン酸はBull. Soc. Chim., 1970, 1838-1846に記載の方法に従って2,3-ジブロモフランから、あるいはJ. Chem. Soc., Perkin Trans. II, 1998, 679-689に記載の方法に従って3-ブロモフランから製造した。

参考例2

3-(3-ヒドロキシフェニル)-2-フランカルボン酸の製造：

アルゴン気流下、参考例1の化合物(1.5 g)、3-ヒドロキシフェニルボロン酸ピナコールサイクリックエステル(2.4 g)、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム(0.8 g)及び炭酸セシウム(3.5 g)からなる混合物をTHF(20 ml)と水(10 ml)の混合溶媒中、16時間加熱還流した。冷後、反応液にトルエンを加え、5%水酸化ナトリウム水溶液で抽出した。水層を濃塩酸で酸性とした後、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄後、溶媒を減圧で留去して目的物を1.4 g得た。

20 参考例3

3-[3-(2,3,5,6-テトラメチルベンジルオキシ)フェニル]-2-フランカルボン酸2,3,5,6-テトラメチルベンジルエステルの製造：

参考例2の化合物(0.7 g)のDMF(35 ml)溶液に水素化ナトリウム(60%, 0.37 g)を加え60℃で30分攪拌した。次いで、2,3,5,6-テトラメチルベンジルクロリド(1.7 g)及びヨウ化カリウム(60 mg)を加え同温度で16時間攪拌した。反応液を氷水中にあげ酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄後、溶媒を減圧で留去して目的物を0.9 g得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , δ): 2.19 (s, 6H), 2.21 (s, 6H), 2.27 (s, 12H), 5.07 (s, 2H), 5.42 (s, 2H), 6.60 (d, $J=1.8\text{Hz}$, 1H), 6.95 (s, 1H), 6.95–7.05 (m, 2H), 7.20–7.35 (m, 2H), 7.52 (d, $J=1.8\text{Hz}$, 1H)

参考例 4

- 5 3-[3-(2, 3, 5, 6-テトラメチルベンジルオキシ)フェニル]-2-フランカルボン酸ヒドラジドの製造:

参考例 3 の化合物 (0.5 g) のエタノール (15 ml) とジオキサン (3 ml) の混合溶液にヒドラジン-水和物 (1.94 ml) を加え 4 時間加熱還流した。反応液を減圧で濃縮し、残渣に水を加え、結晶を濾取して目的物を 0.5 g 得た。

10 参考例 5

3-(2-ヒドロキシフェニル)-2-フランカルボン酸エチルの製造:

- (1) アルゴン気流下、参考例 1 の化合物 (2.20 g)、2-ベンジルオキシフェニルボロン酸 (3.40 g)、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム (1.20 g) 及び炭酸セシウム (4.90 g) からなる混合物を THF (30 ml) と
- 15 水 (15 ml) の混合溶媒中、終夜加熱還流した。冷後、反応液を酢酸エチルで希釈し、有機層を MgSO_4 で乾燥後、溶媒を減圧で留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: 酢酸エチル/ヘキサン = 1/20) で精製して 3-(2-ベンジルオキシフェニル)-2-フランカルボン酸エチルを 3.40 g 得た。
- 20 (2) 上記 3-(2-ベンジルオキシフェニル) 化合物 (2.30 g) のジオキサン (60 ml) 溶液に 5% パラジウム炭素を加え、45℃ で攪拌しながら水素添加した。計算量の水素を吸収した後、触媒を濾去し、濾液を減圧で濃縮して目的物を 1.60 g 得た。

参考例 6

- 25 3-[2-(2, 3, 5, 6-テトラメチルベンジルオキシ)フェニル]-2-フランカルボン酸ヒドラジドの製造:

参考例 5 の化合物 (0.7 g) の DMF (35 ml) 溶液に水素化ナトリウム (60%, 0.39 g) を加え 60℃ で 30 分攪拌した。次いで、2, 3, 5, 6-テトラメチルベンジルクロリド (1.8 g)、ヨウ化カリウム (60 mg) を加え同温度

で16時間攪拌した。反応液を参考例3と同様に処理して得た生成物(0.8g)をエタノール(10ml)に溶解し、ヒドラジン-水和物(3.3ml)を加え5時間加熱還流した。反応液に水を加え析出結晶を濾取して目的物を0.5g得た。

参考例7～9

- 5 参考例6における2, 3, 5, 6-テトラメチルベンジルクロリドの代わりに適切な臭素化合物を用い、参考例6と同様に反応・処理して以下の化合物を得た。

3-(2-イソプロポキシフェニル)-2-フランカルボン酸ヒドラジド(参考例7)、

3-(2-プロポキシフェニル)-2-フランカルボン酸ヒドラジド(参考例8)、

- 10 3-(2-フェネチルオキシフェニル)-2-フランカルボン酸ヒドラジド(参考例9)

参考例10

4-(4-メトキシフェニル)-3-フェニル-2-フランカルボン酸ヒドラジドの製造:

- 15 (1) 3, 4-ジブロモ-2-フランカルボン酸エチル(1.0g)及びフェニルボロン酸(0.45g)を用い、参考例5(1)と同様に反応・処理して、4-ブロモ-3-フェニル-2-フランカルボン酸エチル及び3-ブロモ-4-フェニル-2-フランカルボン酸エチルからなる混合物を0.45g得た。

なお、原料化合物の3, 4-ジブロモ-2-フランカルボン酸エチルは、Synth. Commun., 1998, 28, 1093-1096 と参考例1の方法に従って製造した。

- (2) 4-ブロモ-3-フェニル-2-フランカルボン酸エチル及び3-ブロモ-4-フェニル-2-フランカルボン酸エチルからなる混合物(0.45g)と4-メトキシフェニルボロン酸(0.37g)を用い、参考例5(1)と同様に反応・処理して、4-(4-メトキシフェニル)-3-フェニル-2-フランカルボン酸エチルを0.3g得た。

(3) 上記4-(4-メトキシフェニル)化合物(0.3g)のエタノール(5ml)溶液にヒドラジン-水和物(0.97ml)を加え3時間加熱還流した。

冷後、反応液にクロロホルム(50ml)と水(30ml)を加え有機層を分取、減圧留去して目的物を0.33g得た。

参考例 1 1

3-フェニル-4-(4-ピリジル)-2-フランカルボン酸ヒドラジドの製造：

(1) 参考例 1 0 (1)と同様に反応・処理して得た4-プロモ-3-フェニル-2-
5 フランカルボン酸エチル及び3-プロモ-4-フェニル-2-フランカルボン
酸エチルからなる混合物(0.7 g)と4-ピリジルボロン酸(0.94 g)を用い、
参考例 5 (1)と同様に反応・処理し、生成物をアセトニトリルから再結晶して3-
フェニル-4-(4-ピリジル)-2-フランカルボン酸エチルを0.4 g得た。

(2) 上記4-(4-ピリジル)化合物(0.4 g)のエタノール(10 ml)溶液にヒ
10 ドラジーン水和物(1.36 ml)を加え3時間加熱還流した。反応液を減圧留去後、
残渣に水を加え析出結晶を濾取して目的物を0.3 g得た。

参考例 1 2

3-(2-フリル)-2-フランカルボン酸の製造：

(1) 参考例 1 の化合物(0.66 g)及び2-フリルボロン酸(0.67 g)を用い、
15 参考例 5 (1)と同様に反応・処理して、3-(2-フリル)-2-フランカルボン酸
エチルを0.38 g得た。

(2) 上記3-(2-フリル)化合物(0.38 g)のエタノール(5 ml)溶液に1 M
水酸化ナトリウム水溶液(2.76 ml)を加え、攪拌しながら2時間加熱還流した。
溶媒を減圧で留去した後、1 M塩酸を加え、析出結晶を濾取して目的物を0.30
20 g得た。

参考例 1 3

3-(2-チエニル)-2-フランカルボン酸ヒドラジドの製造：

参考例 1 の化合物(0.88 g)及び2-チエニルボロン酸(1.02 g)を用い、
参考例 5 (1)と同様に反応・処理して3-(2-チエニル)-2-フランカルボン酸
25 エチルを0.91 g得た。この生成物(0.88 g)を用い、参考例 1 0 (3)と同様に
してヒドラジーン水和物と反応させて目的物を0.62 g得た。

参考例 1 4

3-フェニル-2-フランカルボン酸ヒドラジドの製造：

参考例 1 の化合物 (1.40 g) 及びフェニルボロン酸 (1.56 g) を用い、参考例 5 (1) と同様に反応・処理して 3-フェニル-2-フランカルボン酸エチルを 1.12 g 得た。この生成物 (1.10 g) を用い、参考例 10 (3) と同様にしてヒドラジン-水和物と反応させて目的物を 1.20 g 得た。

- 5 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ): 6.96 (d, $J=1.5\text{Hz}$, 1H), 7.11 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 7.29-7.42 (m, 3H), 7.73 (d, $J=6.8\text{Hz}$, 2H), 7.95 (d, $J=1.5\text{Hz}$, 1H), 8.02 (dd, $J=2.0$, 8.8Hz, 1H), 8.15 (d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 10.36 (s, 2H), 11.88 (brs, 1H)

参考例 15

3-フェノキシプロモベンゼンの製造:

- 10 1, 3-ジプロモベンゼン (15.7 g)、フェノール (8.0 g)、水酸化カリウム (3.8 g、乳鉢で粉碎) 及び銅粉 (0.1 g) からなる混合物を 210°C で 18 時間加熱還流した。冷後、反応混合物にトルエンを加え、10% 水酸化ナトリウム水溶液、水で順次洗浄し、次いで、トルエンを減圧で留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ヘキサン) で精製して目的物を 6.1 g 得た。

参考例 16

3-フェノキシフェニルボロン酸の製造:

- 参考例 15 の化合物 (6.0 g) の無水 THF (40 ml) 溶液にアルゴン気流下、 -78°C でブチルリチウム (1.56 M ヘキサン溶液; 16 ml) を加え同温度で 20 30 分攪拌した。次いで、ホウ酸トリイソプロピルエステル (4.7 g) を加え -78°C で 30 分攪拌後、 25°C まで昇温し更に 30 分攪拌した。反応液に 1 M 塩酸 (30 ml) を加え、 25°C で 30 分攪拌したのち有機層を分取し、飽和食塩水で洗浄した。溶媒を減圧留去して目的物を 4.6 g 得た。

参考例 17

- 25 3-(3-フェノキシフェニル)-2-フランカルボン酸エチルの製造:

アルゴン気流下、参考例 1 の化合物 (1.0 g)、参考例 16 の化合物 (2.0 g)、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム (0.5 g) 及び炭酸セシウム (3.0 g) からなる混合物を THF (15 ml) と水 (7 ml) の混合溶媒中、16 時間加熱還流した。冷後、反応液に水 (30 ml) を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層

を水、飽和食塩水で順次洗浄後、溶媒を減圧で留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒：酢酸エチル／ヘキサン＝1／15)で精製して目的物を1.3 g得た。

参考例 1 8

5 3-(3-フェノキシフェニル)-2-フランカルボン酸ヒドラジドの製造:

参考例 1 7 の化合物(1.3 g)のエタノール(2 m l)溶液にヒドラジーン水和物(2.0 m l)を加え5時間加熱還流した。反応液に水を加えクロロホルムで抽出した。クロロホルム層を水洗し減圧で濃縮して目的物を1.4 g得た。

参考例 1 9

10 3-(2-フェノキシフェニル)-2-フランカルボン酸ヒドラジドの製造:

参考例 1 5 における1, 3-ジブロモベンゼンの代わりに1, 2-ジブロモベンゼンを用い、参考例 1 5 と同様に反応・処理して2-フェノキシブロモベンゼンを得た。この生成物を用い、参考例 1 6、1 7 及び1 8 と同様に反応・処理して目的物を得た。

15 参考例 2 0～2 1

参考例 3 における2, 3, 5, 6-テトラメチルベンジルクロリドの代わりにベンジルブロミド又はフェネチルブロミドを用い、参考例 3 と同様に反応・処理して3-(3-ベンジルオキシ又はフェネチルオキシフェニル)-2-フランカルボン酸エステルを得た。この生成物を用い、参考例 1 0 (3) と同様に反応・処理し

20 て以下の化合物を得た。

3-(3-ベンジルオキシフェニル)-2-フランカルボン酸ヒドラジド(参考例 2 0)、

3-(3-フェネチルオキシフェニル)-2-フランカルボン酸ヒドラジド(参考例 2 1)

25 参考例 2 2

3-(2-ベンジルオキシフェニル)-2-フランカルボン酸ヒドラジドの製造:

参考例 1 8 における参考例 1 7 の化合物の代わりに、参考例 5 (1) の化合物を用い、参考例 1 8 と同様に反応・処理して目的物を得た。

参考例 2 3

3-(2-ピフェニリル)-2-フランカルボン酸ヒドラジドの製造：

参考例 1 7 における 3-フェノキシフェニルボロン酸の代わりに 2-ピフェニリルボロン酸を用い、参考例 1 7 と同様に反応・処理して、3-(2-ピフェニリル)-2-フランカルボン酸エチルを得た。この生成物を用い、参考例 1 1 (2) と同様に反応・処理して目的物を得た。

参考例 2 4

3-(2-トリフルオロメチルスルホニルオキシ)-2-フランカルボン酸エチルの製造：

10 参考例 5 の化合物 (1.3 g) のピリジン (20 ml) 溶液に、アルゴン気流中、氷冷下攪拌しながら、トリフルオロメタンスルホン酸無水物 (1.2 ml) を滴下した後、25℃で16時間攪拌した。反応液を水にあげジエチルエーテルで抽出した。ジエチルエーテル層を1M塩酸、飽和食塩水で順次洗浄後、減圧で濃縮して粗製物を得た。この粗製物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒：酢酸エチル/ヘキサン=1/20)で精製して目的物を1.0 g 得た。

参考例 2 5

3-(2-ベンジルフェニル)-2-フランカルボン酸ヒドラジドの製造：

アルゴン気流下、参考例 2 4 の化合物 (1.0 g) 及びテトラキストリフェニルホスフィンパラジウム (0.4 g) の無水 THF 溶液 (20 ml) に、ベンジルジメチルシリルミド (0.5 M THF 溶液 ; 28 ml) を 25℃で滴下した後、34時間加熱還流した。反応液を減圧で濃縮し、残渣に5%塩酸を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄後、溶媒を減圧で留去して粗製物を得た。この粗製物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒：酢酸エチル/ヘキサン=1/20)で精製して、3-(2-ベンジルフェニル)-2-フランカルボン酸エチルを0.65 g 得た。

この生成物を用い、参考例 1 1 (2) と同様に反応・処理して目的物を得た。

参考例 2 6

3-(2-ヒドロキシフェニル)-2-フランカルボン酸ヒドラジドの製造：

参考例 4 における参考例 3 の化合物の代わりに参考例 5 の化合物を用い、参考例 11 (2) と同様に反応・処理して目的物を得た。

参考例 27

3-(2-シクロヘキシルメチルオキシフェニル)-2-フランカルボン酸ヒド
5 ラジドの製造:

参考例 6 における 2, 3, 5, 6-テトラメチルベンジルクロリドの代わりにシクロヘキシルメチルプロミドを用い、参考例 6 と同様に反応・処理して目的物を得た。

参考例 28

10 4-(2, 3, 5, 6-テトラメチルベンジルオキシ)プロモベンゼンの製造:

4-プロモフェノール(7.8 g)、2, 3, 5, 6-テトラメチルベンジルクロリド(6.3 g)及び炭酸カリウム(6.5 g)からなる混合物をアセトン(50 ml)中 16 時間加熱還流した。反応液を濾過し、濾液を減圧で濃縮した。残渣を酢酸エチルに溶解し、3%水酸化ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で順次洗浄した。

15 溶媒を減圧で留去して目的物を 8.7 g 得た。

参考例 29

4-(2, 3, 5, 6-テトラメチルベンジルオキシ)フェニルボロン酸の製造:

参考例 16 における参考例 15 の化合物の代わりに参考例 28 の化合物(3.0
20 g)を用い、参考例 16 と同様に反応・処理して目的物を 1.7 g 得た。

参考例 30

3-[4-(2, 3, 5, 6-テトラメチルベンジルオキシ)フェニル]-2-フランカルボン酸エチルの製造:

アルゴン気流下、参考例 29 の化合物(1.4 g)、参考例 1 の化合物(0.7 g)、
25 テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム(0.4 g)及び炭酸セシウム(1.6 g)からなる混合物を THF(10 ml)と水(5 ml)の混合溶媒中、16 時間加熱還流した。冷後、反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄後、減圧で濃縮して粗製物を得た。この粗製物をシリカゲルカ

ラムクロマトグラフィー(溶出溶媒：酢酸エチル／ヘキサン＝1／15)で精製して目的物を1.0 g得た。

参考例 3 1

3-〔4-(2, 3, 5, 6-テトラメチルベンジルオキシ)フェニル〕-2-
5 フランカルボン酸ヒドラジドの製造：

参考例 3 0 の化合物(1.0 g)のエタノール(40 ml)溶液にヒドラジン-水和物(2.6 g)を加え16時間加熱還流した。反応液を冷却し、析出結晶を濾取、水洗したのち乾燥して目的物を0.9 g得た。

参考例 3 2

10 3, 4-ジフェニル-2-フランカルボン酸ヒドラジドの製造：

3, 4-ジフェニル-2-フランカルボン酸メチル(14.00 g)及びヒドラジン-水和物(7.33 ml)からなる混合物にエタノール(50 ml)を加え、終夜攪拌しながら加熱還流した。反応液を減圧で濃縮しエタノールを加えた後、析出結晶を濾取して目的物を13.80 g得た。

15 なお、原料化合物の3, 4-ジフェニル-2-フランカルボン酸メチルは、薬学雑誌, 1974, 94, 1312-1321 に記載の方法に従って製造した。

参考例 3 3

3, 4-ジフェニル-2-フランカルボン酸の製造：

3, 4-ジフェニル-2-フランカルボン酸メチル(10.00 g)と水酸化ナトリウム(1.73 g)をエタノール(20 ml)と水(20 ml)の混液中、攪拌しながら3時間加熱還流した。溶媒を減圧で留去した後、1 M塩酸を加え、析出結晶を濾取して目的物を5.20 g得た。

参考例 3 4～3 5

参考例 3 3 における3, 4-ジフェニル-2-フランカルボン酸メチルの代わりに対応するメチルエステル化合物(薬学雑誌, 1974, 94, 1312-1321 に記載の方法に従って製造)を用い、参考例 3 3 と同様に反応・処理して以下の化合物を得た。

3, 4-ビス(4-メトキシフェニル)-2-フランカルボン酸(参考例 3 4)、

3, 4-ビス(4-メチルフェニル)-2-フランカルボン酸(参考例 3 5)

参考例 3 6

3, 4-ビス(4-クロロフェニル)-2-フランカルボン酸ヒドラジドの製造:

(1) アセトニトリル(10 ml)中、4-クロロフェニル酢酸(1.70 g)、4-クロロフェナシルプロミド(2.33 g)及び炭酸カリウム(5.53 g)からなる混合物を2時間攪拌しながら加熱還流した。反応混合物にトルエンと水を加え析出結晶を濾取した後、結晶をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒: 酢酸エチル/ヘキサン=1/5)で精製して、3, 4-ビス(4-クロロフェニル)-2(5H)-フラノンを1.37 g得た。

(2) 上記フラノン化合物(1.70 g)のジクロロメタン(10 ml)溶液に-78℃で、ジイソブチルアルミニウムヒドリド(1.0 M ヘキサン溶液; 5.4 ml)を滴下した。25℃に昇温後、濃硫酸(0.1 ml)を加えて3時間攪拌した。反応液に酢酸エチルと水を加え、MgSO₄で乾燥後、溶媒を減圧で留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒: 酢酸エチル/ヘキサン=1/20)で精製して3, 4-ビス(4-クロロフェニル)フランを1.00 g得た。

(3) ジイソプロピルアミン(0.54 ml)のTHF(10 ml)溶液に0℃で、ブチルリチウム(1.60 M ヘキサン溶液; 2.37 ml)を滴下した後、-78℃で、上記フラン化合物(1.00 g)のTHF(10 ml)溶液を滴下し、-78℃で30分攪拌した。反応液にドライアイスを加え、25℃まで昇温した後、ジエチルエーテル及び2 M塩酸を加えた。有機層をMgSO₄で乾燥後、溶媒を減圧で留去した。残渣を結晶化して3, 4-ビス(4-クロロフェニル)-2-フランカルボン酸を0.80 g得た。

(4) 上記カルボン酸化合物(0.80 g)のメタノール(10 ml)溶液に、WSC(0.69 g)及び4-ジメチルアミノピリジン(0.03 g)を加え、25℃で終夜攪拌した。溶媒を減圧で留去した後、残渣に酢酸エチルと水を加え、有機層をMgSO₄で乾燥し、溶媒を減圧で留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒: 酢酸エチル/ヘキサン=1/10)で精製して、3, 4-ビス(4-クロロフェニル)-2-フランカルボン酸メチルを0.60 g得た。

(5) 上記エステル化合物(0.38 g)を参考例31と同様にしてヒドラジン-水和物と反応させて目的物を0.15 g得た。

参考例 3 7 ~ 3 8

参考例 3 6 (1)における 4-クロロフェニル酢酸の代わりに適切なフェニル酢酸誘導体を用い、参考例 3 6 と同様に反応・処理して以下の化合物を得た。

3, 4-ビス(4-フルオロフェニル)-2-フランカルボン酸ヒドラジド(参考例 3 7)、

3, 4-ビス(4-ブロモフェニル)-2-フランカルボン酸ヒドラジド(参考例 3 8)

参考例 3 9

4-フェニル-3-ビニル-2-フランカルボン酸ヒドラジド及び 3-フェニル-4-ビニル-2-フランカルボン酸ヒドラジドの製造：

ジイソプロピルアミン(1.56 ml)の THF (6 ml)溶液に 0℃で、ブチルリチウム(1.60 M ヘキサン溶液；7.00 ml)を滴下した後、-78℃で、3-フェニル-4-ビニルフラン(1.90 g)の THF (6 ml)溶液を滴下し、同温度で 1 時間攪拌した。反応液にドライアイスを加え、25℃まで昇温した後、ジエチルエーテルを加え 2 M 塩酸で中和した。有機層を $MgSO_4$ で乾燥後、溶媒を減圧で留去した。

残渣にメタノール(20 ml)を加えた後、WSC(4.80 g)と 4-ジメチルアミノピリジン(0.09 g)を加えて 25℃で 0.5 時間攪拌した。溶媒を減圧で留去し、酢酸エチルと水を加え、有機層を $MgSO_4$ で乾燥し、溶媒を減圧で留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒：酢酸エチル/ヘキサン=1/30)で精製して、4-フェニル-3-ビニル-2-フランカルボン酸メチルを 0.72 g、3-フェニル-4-ビニル-2-フランカルボン酸メチルを 0.40 g 得た。

次いで、上記 4-フェニル化合物(0.70 g)及び上記 3-フェニル化合物(0.40 g)をそれぞれ、参考例 3 1 と同様にしてヒドラジン-水和物と反応させて、4-フェニル-3-ビニル-2-フランカルボン酸ヒドラジドを 0.34 g、3-フェニル-4-ビニル-2-フランカルボン酸ヒドラジドを 0.20 g 得た。

なお、原料化合物の3-フェニル-4-ビニルフランは、Tetrahedron Lett., 2000, 41, 17-20に記載の方法に従って、3-フェニル-2-プロピン-1-オールとビニルマグネシウムクロリドから製造した。

参考例 4 0

5 3-エチル-4-フェニル-2-フランカルボン酸ヒドラジドの製造：

4-フェニル-3-ビニル-2-フランカルボン酸メチル(0.20 g)のエタノール(10 ml)溶液に10%パラジウム炭素を加え、25℃で3時間攪拌しながら水素添加した。触媒を濾去し、濾液を減圧で濃縮して3-エチル-4-フェニル-2-フランカルボン酸メチルを0.20 g得た。生成物を参考例 3 1と同様に
10 してヒドラジン-水和物と反応させて目的物を0.12 g得た。

参考例 4 1

4-エチル-3-フェニル-2-フランカルボン酸ヒドラジドの製造：

参考例 4 0における4-フェニル-3-ビニル-2-フランカルボン酸メチルの代わりに3-フェニル-4-ビニル-2-フランカルボン酸メチルを用い、参
15 考例 4 0と同様に反応・処理して目的物を得た。

参考例 4 2

3-(tert-ブチルジメチルシリルオキシメチル)-4-フェニル-2-フランカルボン酸ヒドラジド及び4-(tert-ブチルジメチルシリルオキシメチル)-3-フェニル-2-フランカルボン酸ヒドラジドの製造：

20 3-(tert-ブチルジメチルシリルオキシメチル)-4-フェニルフラン(15.40 g)及びテトラメチレンジアミン(9.69 ml)のTHF(10 ml)溶液に-78℃で、ブチルリチウム(1.60 M ヘキサン溶液；40.00 ml)を滴下した後、0.5時間攪拌した。反応液にドライアイスを加え、25℃まで昇温した後、ジエチルエーテルを加え2 M塩酸で中和した。有機層をMgSO₄で乾燥後、
25 溶媒を減圧で留去した。

残渣にメタノール(20 ml)を加えた後、WSC(12.26 g)と4-ジメチルアミノピリジン(0.23 g)を加えて25℃で0.5時間攪拌した。溶媒を減圧で留去し、ジエチルエーテルと水を加え、有機層をMgSO₄で乾燥し、溶媒を減圧で留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒：0%→3%

酢酸エチル／ヘキサンのグラジエント)で精製して、3-(tert-ブチルジメチルシリルオキシメチル)-4-フェニル-2-フランカルボン酸メチルを2.20 g、4-(tert-ブチルジメチルシリルオキシメチル)-3-フェニル-2-フランカルボン酸メチルを1.74 g得た。

- 5 次いで、上記4-フェニル化合物(0.16 g)及び上記3-フェニル化合物(0.17 g)をそれぞれ、参考例31と同様にしてヒドラジン-水和物と反応させて、3-(tert-ブチルジメチルシリルオキシメチル)-4-フェニル-2-フランカルボン酸ヒドラジドを0.16 g、4-(tert-ブチルジメチルシリルオキシメチル)-3-フェニル-2-フランカルボン酸ヒドラジドを0.17 g得た。

- 10 なお、原料化合物の3-(tert-ブチルジメチルシリルオキシメチル)-4-フェニルフランは、Tetrahedron Lett., 1991, 32, 5881-5884、J. Org. Chem., 1997, 62, 8741-8749に記載の方法に従って製造した。

参考例43

4-ヒドロキシメチル-3-フェニル-2-フランカルボン酸メチルの製造：

- 15 4-(tert-ブチルジメチルシリルオキシメチル)-3-フェニル-2-フランカルボン酸メチル(2.20 g)のTHF(10 ml)溶液にフッ化テトラブチルアンモニウム(1 M THF溶液；7.62 ml)を25℃で加え、0.5時間攪拌した。反応液にクロロホルムと水を加え、有機層をMgSO₄で乾燥し、溶媒を減圧で留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒：0%→30%
20 酢酸エチル／ヘキサンのグラジエント)で精製して目的物を1.00 g得た。

参考例44

3-フェニル-4-フェニルアミノカルボニルオキシメチル-2-フランカルボン酸ヒドラジドの製造：

- 参考例43の化合物(0.35 g)のジクロロメタン(10 ml)溶液にフェニルイ
25 ソシアナート(0.21 ml)及びエチルジイソプロピルアミン(0.33 ml)を加え、攪拌しながら6時間加熱還流した。析出結晶を濾取して3-フェニル-4-フェニルアミノカルボニルオキシメチル-2-フランカルボン酸メチルを得た。

この生成物をエタノール(5 ml)に溶解し、ヒドラジン-水和物(1.00 ml)を加え70℃で4時間攪拌した後、溶媒を減圧で留去して目的物を得た。

参考例 4 5～4 6

適切な 3-又は 4-ヒドロキシメチル-2-フランカルボン酸メチル誘導体とシアナート化合物を用い、参考例 4 4 と同様に反応・処理して以下の化合物を得た。

- 5 4-フェネチルアミノカルボニルオキシメチル-3-フェニル-2-フランカルボン酸ヒドラジド(参考例 4 5)、

4-フェニル-3-フェニルアミノカルボニルオキシメチル-2-フランカルボン酸ヒドラジド(参考例 4 6)

参考例 4 7

- 10 4-ベンジルオキシメチル-3-フェニル-2-フランカルボン酸ヒドラジドの製造:

参考例 4 3 の化合物(0.35 g)の DMF (10 ml) 溶液に 25℃ で水素化ナトリウム(60%; 0.080 g)を加え 0.5 時間攪拌した後、ベンジルブロミド(0.22 ml)を加え 4 時間攪拌した。反応液に酢酸エチルと水を加え、有機層を 15 MgSO₄ で乾燥し溶媒を減圧で留去した。残渣をエタノール(5 ml)に溶解し、ヒドラジン-水和物(1.00 ml)を加え 70℃ で 4 時間攪拌した後、溶媒を減圧で留去して目的物を 0.15 g 得た。

参考例 4 8

- 20 3-フェニル-4-ピペリジノメチル-2-フランカルボン酸ヒドラジドの製造:

(1) 参考例 4 3 の化合物(0.33 g)のクロロホルム(10 ml)溶液に二酸化マンガン(0.25 g)を加え、25℃ で終夜攪拌した後、二酸化マンガンを濾去した。濾液をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒: 酢酸エチル/ヘキサン= 1/20)で精製して、4-ホルミル-3-フェニル-2-フランカルボン酸メチル 25 ルを 0.22 g 得た。

(2) 上記 4-ホルミル化合物(0.25 g)のメタノール(10 ml)溶液にピペリジン(0.084 g)を加え、25℃ で 0.5 時間攪拌した後、水素化ホウ素ナトリウム(0.082 g)を加え 5 時間攪拌した。反応液にクロロホルムと水を加え、有

機層を MgSO_4 で乾燥し、溶媒を減圧で留去して3-フェニル-4-ピペリジノメチル-2-フランカルボン酸メチルを0.18g得た。

(3) 上記4-ピペリジノメチル化合物(0.18g)を用い、ヒドラジン-水和物(1.00mL)を加え70℃で4時間攪拌した後、溶媒を減圧で留去して目的物を0.18g得た。

参考例 4 9

4-フェニル-3-ピペリジノメチル-2-フランカルボン酸ヒドラジドの製造：

参考例 4 3 における4-(tert-ブチルジメチルシリルオキシメチル)-3-フェニル-2-フランカルボン酸メチルの代わりに3-(tert-ブチルジメチルシリルオキシメチル)-4-フェニル-2-フランカルボン酸メチルを用い、参考例 4 3 と同様に反応・処理して、3-ヒドロキシメチル-4-フェニル-2-フランカルボン酸メチルを得た。この生成物を用い、参考例 4 8 と同様に反応・処理して目的物を得た。

15 参考例 5 0

3-フェニル-4-(4-フェニル-1-ブテニル)-2-フランカルボン酸ヒドラジドの製造：

3-フェニルプロピルトリフェニルホスホニウムブロミド(0.52g)のトルエン(10mL)溶液に0℃で、ヘキサメチルジシラザン カリウム塩(0.5Mトルエン溶液；2.3mL)を加え1時間攪拌した後、4-ホルミル-3-フェニル-2-フランカルボン酸メチル(0.22g)を加え、攪拌しながら4時間加熱還流した。反応液に水を加え、有機層を MgSO_4 で乾燥し、溶媒を減圧で留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒：酢酸エチル/ヘキサン=1/10)で精製して、3-フェニル-4-(4-フェニル-1-ブテニル)-2-フランカルボン酸メチルを得た。この生成物を参考例 1 0 (3) と同様にしてヒドラジン-水和物と反応させて目的物を得た。

参考例 5 1

3-フランカルボン酸ヒドラジドの製造：

3-フランカルボン酸エチル(7.0 g)とヒドラジン-水和物(4.8 ml)をエタノール(10 ml)中、6時間攪拌しながら加熱還流した。溶媒を減圧で留去した後、析出結晶をエタノールから再結晶して目的物を3.2 g得た。

参考例 5 2

5 5-ブロモ-3, 4-ジフェニル-2-フランカルボン酸の製造:

(1) 3, 4-ジフェニル-2-フランカルボン酸メチル(1.00 g)のジクロロメタン(10 ml)溶液に0℃で臭素(0.18 ml)を加え同温度で4時間攪拌した。反応液をクロロホルムで希釈し、水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄した。有機層をMgSO₄で乾燥し、溶媒を減圧留去して5-ブロモ-3, 4-ジフェニル-2-フランカルボン酸メチルを1.28 g得た。

(2) 上記5-ブロモ化合物(0.71 g)のエタノール(5 ml)溶液に1 M水酸化ナトリウム水溶液(2.00 ml)を加え、攪拌しながら2時間加熱還流した。溶媒を減圧で留去した後、1 M塩酸を加え、析出結晶を濾取して目的物を0.69 g得た。

15 参考例 5 3

5-メトキシ-3, 4-ジフェニル-2-フランカルボン酸の製造:

参考例 5 2 (1)の化合物(2.23 g)のメタノール(5 ml)溶液にヨウ化銅(0.23 g)とナトリウムメトキシド(28%メタノール溶液; 2.46 ml)を加え、終夜攪拌しながら加熱還流した。固体を濾去し、濾液を減圧濃縮した後、残渣をクロロホルムで希釈し、水洗した。有機層をMgSO₄で乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒: 酢酸エチル/ヘキサン=1/20)で精製して、5-メトキシ-3, 4-ジフェニル-2-フランカルボン酸メチルを1.40 g得た。

この生成物(0.92 g)を用い、参考例 5 2 (2)と同様に反応・処理して目的物を0.90 g得た。

参考例 5 4

3, 4, 5-トリフェニル-2-フランカルボン酸の製造:

参考例 5 2 (1) の化合物 (1.40 g) 及びフェニルボロン酸 (2.17 g) を用い、参考例 2 と同様に反応・処理して 3, 4, 5-トリフェニル-2-フランカルボン酸メチルを 0.92 g 得た。

この生成物 (0.70 g) を用い、参考例 5 2 (2) と同様に反応・処理して目的物 5 を 0.64 g 得た。

参考例 5 5

5-ブロモ-3-フェニル-2-フランカルボン酸の製造：

3-フェニル-2-フランカルボン酸エチル (3.60 g) のジクロロメタン (40 ml) 溶液に臭素 (1.29 ml) を 0℃ で加えた後、25℃ で終夜攪拌した。反応液をクロロホルムで希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、20% チオ硫酸ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄した。有機層を $MgSO_4$ で乾燥し、溶媒を減圧留去して 5-ブロモ-3-フェニル-2-フランカルボン酸エチルを 3.50 g 得た。

この生成物 (0.20 g) を用い、参考例 5 2 (2) と同様に反応・処理して目的物 15 を 0.15 g 得た。

参考例 5 6

3, 5-ジフェニル-2-フランカルボン酸の製造：

5-ブロモ-3-フェニル-2-フランカルボン酸エチル (1.18 g) 及びフェニルボロン酸 (0.98 g) を用い、参考例 2 と同様に反応・処理して 3, 5-ジフェニル-2-フランカルボン酸エチルを 1.21 g 得た。

この生成物 (0.88 g) を用い、参考例 5 2 (2) と同様に反応・処理して目的物を 0.70 g 得た。

参考例 5 7

4-ブロモ-2-フランカルボン酸 tert-ブチルエステルの製造：

25 (1) 4, 5-ジブロモ-2-フランカルボン酸 (20.00 g)、DMF ジ-tert-ブチルアセタール (71.08 ml) 及びトルエン (100 ml) からなる混合物を 90℃ で 2 時間攪拌した。反応液をトルエンで希釈し、10% クエン酸水溶液、飽和食塩水で洗浄した後、有機層を $MgSO_4$ で乾燥し、溶媒を減圧で留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒：酢酸エチル/ヘキサン=

1/20)で精製して、4, 5-ジブロモ-2-フランカルボン酸 tert-ブチルエステルを20.10 g得た。

(2) 上記 tert-ブチルエステル化合物(10.00 g)のジエチルエーテル(100 ml)溶液に-78℃で tert-ブチルリチウム(1.51 M ペンタン溶液; 30.48 ml)を滴下した。-78℃で反応終了を確認した後、反応液を飽和塩化アンモニウム水溶液(200 ml)中にあけた。ジエチルエーテル(100 ml)で希釈し、2 M塩酸を加えた後、有機層をMgSO₄で乾燥し、溶媒を減圧で留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒: 0%→10% 酢酸エチル/ヘキサンのグラジエント)で精製して目的物を1.81 g得た。

10 参考例 58～61

参考例 57 の化合物及び適切なフェニルボロン酸を用い、参考例 5 (1)と同様に反応・処理して4-フェニル-2-フランカルボン酸 tert-ブチルエステル誘導体を得た。次いで、この生成物を用い、参考例 10 (3)と同様に反応・処理して以下の化合物を得た。

- 15 4-フェニル-2-フランカルボン酸ヒドラジド(参考例 58)、
4-(2-ベンジルオキシフェニル)-2-フランカルボン酸ヒドラジド(参考例 59)、
4-(3-ベンジルオキシフェニル)-2-フランカルボン酸ヒドラジド(参考例 60)、
20 4-(4-ベンジルオキシフェニル)-2-フランカルボン酸ヒドラジド(参考例 61)

参考例 62

3-シアノ-4-ヒドロキシ安息香酸の製造:

- 3-シアノ-4-メトキシ安息香酸メチル(70 g)と塩酸ピリジン(128.3 g)からなる混合物を180℃の油浴中で1時間攪拌した。反応混合物に氷水(1 L)を加え析出結晶を濾取した後、酢酸エチルから再結晶して目的物を48.1 g得た。

参考例 63

3-シアノ-4-ヒドロキシ安息香酸ペンタフルオロフェニルエステルの製造:

参考例62の化合物(48.1g)とペンタフルオロフェノール(58.9g)のTHF(500ml)溶液に0℃で、WSC(75.2g)を加え、25℃で終夜攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、水洗した後、MgSO₄で乾燥、溶媒を減圧で留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:メタノール/クロロホルム=1/10)で精製した後、酢酸エチルから再結晶して目的物を32.5g得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆, δ): 7.23 (d, 8.8Hz, 1H), 8.37 (dd, J=2.0, 8.8Hz, 1H), 9.01 (d, J=2.0Hz, 1H), 12.61 (s, 1H)

参考例64

4-ヒドロキシ-3-ニトロ安息香酸ペンタフルオロフェニルエステルの製造:

4-ヒドロキシ-3-ニトロ安息香酸(7.3g)とペンタフルオロフェノール(7.4g)のTHF(100ml)溶液に0℃で、WSC(7.9g)を加え、25℃で終夜攪拌した。反応液に水(50ml)を加え溶媒を減圧で留去した後、酢酸エチルで抽出した。有機層をMgSO₄で乾燥後、溶媒を減圧で留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:酢酸エチル/ヘキサン=1/4)で精製して目的物を7.9g得た。

¹H-NMR (CDCl₃, δ): 7.35 (d, 8.8Hz, 1H), 8.37 (dd, J=2.2, 8.8Hz, 1H), 9.01 (d, J=2.2Hz, 1H), 11.06 (brs, 1H)

参考例65

3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-4-メトキシ安息香酸ヒドラジドの製造:

(1) 参考例1における3-ブロモ-2-フランカルボン酸及びエタノールの代わりに、3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-4-メトキシ安息香酸(5.00g)及びメタノール(0.76ml)を用い、参考例1と同様に反応・処理して3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-4-メトキシ安息香酸メチルを5.51g得た。

(2) 上記メチルエステル化合物(5.26 g)とヒドラジン-水和物(4.53 ml)をエタノール(10 ml)中、攪拌しながら4時間加熱還流した。溶媒を減圧で留去した後、析出結晶を濾取して目的物を4.50 g得た。

参考例 6 6

5 4-ベンジルオキシ-3-メトキシ安息香酸の製造：

- (1) 4-ヒドロキシ-3-メトキシ安息香酸メチル(5.00 g)のアセトン(50 ml)溶液に、ベンジルブロミド(3.59 ml)と炭酸カリウム(5.69 g)を加え4時間加熱還流した。固体を濾去し、濾液を減圧で濃縮した後、残渣を酢酸エチルに溶解し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄した。有機層を $MgSO_4$ で乾燥し、溶媒を減圧で留去して4-ベンジルオキシ-3-メトキシ安息香酸メチルを7.47 g得た。

(2) 上記4-ベンジルオキシ化合物(7.47 g)のエタノール(15 ml)溶液に、2 M水酸化ナトリウム水溶液(13.72 ml)を加え2時間加熱還流した。溶媒を減圧で留去した後、2 M塩酸を加え、析出結晶を濾取して目的物を7.00 g得た。

15 参考例 6 7

4-メトキシ-3-(N-メチルスルファモイル)安息香酸の製造：

- (1) クロロスルホン酸(20.00 ml)に4-メトキシ安息香酸(4.56 g)を25℃で加えた後、3時間攪拌した。反応混合物に0℃で水を加え、析出結晶を濾取して3-クロロスルホンル-4-メトキシ安息香酸を3.39 g得た。
- (2) 40%メチルアミン水溶液(10.00 ml)に25℃で上記3-クロロスルホンル化合物(1.00 g)を加え、終夜攪拌した。反応液に2 M塩酸を加えた後、析出結晶を濾取して目的物を0.92 g得た。

参考例 6 8

4-メトキシ-3-フェニル安息香酸の製造：

- (1) 参考例 1 における3-ブロモ-2-フランカルボン酸の代わりに3-ブロモ-4-メトキシ安息香酸(4.62 g)を用い、参考例 1 と同様に反応させた。粗製物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒：酢酸エチル/ヘキサン=1/10)で精製して3-ブロモ-4-メトキシ安息香酸エチルを4.65 g得た。

(2) 上記エチルエステル化合物(2.59 g)とフェニルボロン酸(2.44 g)を用い、参考例5(1)と同様に反応・処理して4-メトキシ-3-フェニル安息香酸エチルを2.51 g得た。

(3) 上記3-フェニル化合物(2.31 g)のエタノール(10 ml)溶液に1 M水酸化ナトリウム水溶液(10.80 ml)を加え、攪拌しながら2時間加熱還流した。溶媒を減圧で留去した後、1 M塩酸を加え、析出結晶を濾取して目的物を1.93 g得た。

参考例69

4-フェニル-3-[3-(2, 3, 5, 6-テトラメチルベンジルオキシ)フェニル]-2-フランカルボン酸ヒドラジド及び3-フェニル-4-[3-(2, 3, 5, 6-テトラメチルベンジルオキシ)フェニル]-2-フランカルボン酸ヒドラジドの製造:

(1) 3, 4-ジブromo-2-フランカルボン酸エチル(2.00 g)及び3-ベンジルオキシフェニルボロン酸(1.80 g)を用い、参考例5(1)と同様に反応・処理した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒: 酢酸エチル/ヘキサン=1/20)で精製して、3-(3-ベンジルオキシフェニル)-4-ブromo-2-フランカルボン酸エチル及び4-(3-ベンジルオキシフェニル)-3-ブromo-2-フランカルボン酸エチルからなる混合物を1.70 g、並びに3, 4-ビス(3-ベンジルオキシフェニル)-2-フランカルボン酸エチルを0.26 g得た。

(2) 3-(3-ベンジルオキシフェニル)-4-ブromo-2-フランカルボン酸エチルと4-(3-ベンジルオキシフェニル)-3-ブromo-2-フランカルボン酸エチルからなる上記混合物(0.80 g)とフェニルボロン酸(0.37 g)を用い、参考例5(1)と同様に反応・処理した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒: 酢酸エチル/ヘキサン=1/20)で精製して、3-(3-ベンジルオキシフェニル)-4-フェニル-2-フランカルボン酸エチル及び4-(3-ベンジルオキシフェニル)-3-フェニル-2-フランカルボン酸エチルからなる混合物を0.65 g得た。

(3) 3-(3-ベンジルオキシフェニル)-4-フェニル-2-フランカルボン酸エチル及び4-(3-ベンジルオキシフェニル)-3-フェニル-2-フランカルボン酸エチルからなる上記混合物(0.65 g)を用い、参考例40と同様に反応・処理して3-(3-ヒドロキシフェニル)-4-フェニル-2-フランカルボン酸エチル及び4-(3-ヒドロキシフェニル)-3-フェニル-2-フランカルボン酸エチルからなる混合物を0.50 g得た。

- (4) 3-(3-ヒドロキシフェニル)-4-フェニル-2-フランカルボン酸エチル及び4-(3-ヒドロキシフェニル)-3-フェニル-2-フランカルボン酸エチルからなる上記混合物(0.50 g)を用い、参考例3と同様に反応・処理した。
- 10 残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒：酢酸エチル／ヘキサン＝1／20)で精製して、4-フェニル-3-[3-(2, 3, 5, 6-テトラメチルベンジルオキシ)フェニル]-2-フランカルボン酸エチルを0.23 g、3-フェニル-4-[3-(2, 3, 5, 6-テトラメチルベンジルオキシ)フェニル]-2-フランカルボン酸エチルを0.09 g得た。
- 15 (5) このようにして得た4-フェニル-3-[3-(2, 3, 5, 6-テトラメチルベンジルオキシ)フェニル]-2-フランカルボン酸エチル(0.23 g)及び3-フェニル-4-[3-(2, 3, 5, 6-テトラメチルベンジルオキシ)フェニル]-2-フランカルボン酸エチル(0.09 g)を用い、それぞれを参考例11
- 20 (2)と同様に反応・処理して、4-フェニル-3-[3-(2, 3, 5, 6-テトラメチルベンジルオキシ)フェニル]-2-フランカルボン酸ヒドラジドを0.21 g、3-フェニル-4-[3-(2, 3, 5, 6-テトラメチルベンジルオキシ)フェニル]-2-フランカルボン酸ヒドラジドを0.08 g得た。

参考例70

3-[3-(4-ピリジルメチルオキシ)フェニル]-2-フランカルボン酸ヒ
25 ドラジドの製造：

参考例3における2, 3, 5, 6-テトラメチルベンジルクロリドの代わりに4-ピリジルメチルプロミドを用い、参考例3と同様に反応・処理して3-[3-(4-ピリジルメチルオキシ)フェニル]-2-フランカルボン酸4-ピリジル

メチルエステルを得た。この生成物を用い、参考例 1 1 (2) と同様に反応・処理して目的物を得た。

参考例 7 1

3-(3-アセチルアミノフェニル)-2-フランカルボン酸ヒドラジドの製

5 造:

(1) 参考例 5 (1) における 2-ベンジルオキシフェニルボロン酸の代わりに 3-アミノフェニルボロン酸を用い、参考例 5 (1) と同様に反応・処理して 3-(3-アミノフェニル)-2-フランカルボン酸エチルを得た。

(2) 上記 3-(3-アミノフェニル)化合物(0.60 g)及びピリジン(4 ml)からなる混合物に 0℃で、無水酢酸(0.40 g)を加えた後、25℃で 3 時間撹拌した。反応液を冷 1 M 塩酸中に加え、酢酸エチルで希釈した。有機層を水洗し、MgSO₄で乾燥後、溶媒を減圧で留去して 3-(3-アセチルアミノフェニル)-2-フランカルボン酸エチル 0.65 g を得た。

(3) 上記 3-(3-アセチルアミノフェニル)化合物(0.36 g)のエタノール 15 (2 ml)溶液にヒドラジン-水和物(1.00 g)を加え 3 時間加熱還流した。冷後、反応液に酢酸エチル(50 ml)と水(10 ml)を加え、有機層を分取し、減圧濃縮して目的物を 0.28 g 得た。

参考例 7 2

3-(3-ベンゾイルアミノフェニル)-2-フランカルボン酸ヒドラジドの製

20 造:

(1) 参考例 7 1 (2) における無水酢酸の代わりにベンゾイルクロリドを用い、参考例 7 1 (2) と同様に反応・処理して 3-(3-ベンゾイルアミノフェニル)-2-フランカルボン酸エチル 0.20 g を得た。

(2) 上記 3-(3-ベンゾイルアミノフェニル)化合物(0.20 g)を用い、参考 25 例 7 1 (3) と同様に反応・処理して目的物を 0.20 g 得た。

参考例 7 3

3-[3-(N-アセチル-N-ベンジルアミノ)フェニル]-2-フランカルボン酸ヒドラジドの製造:

参考例 7 1 (2) の化合物 (0.30 g) の DMF (15 ml) 溶液に 0℃ で、水素化ナトリウム (60%、0.053 g) を加え 30 分攪拌した。次いで、ベンジルブロミド (0.23 g) を加え 25℃ で終夜攪拌した。反応液を水中に加え酢酸エチルで希釈し、有機層を水洗し、MgSO₄ で乾燥後、溶媒を減圧で留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒：酢酸エチル／ヘキサン＝1／2) で精製して、3-〔3-(N-アセチル-N-ベンジルアミノ)フェニル〕-2-フランカルボン酸エチルを得た。

この生成物を用い、参考例 7 1 (3) と同様に反応・処理して目的物を 0.35 g 得た。

10 参考例 7 4

3-(3-ベンジロキシカルボニルアミノフェニル)-2-フランカルボン酸ヒドラジドの製造：

(1) 参考例 7 1 (1) の化合物 (0.50 g) のピリジン (15 ml) 溶液に 0℃ で、ベンジルクロロホルメート (0.41 g) を加え 25℃ で 3 時間攪拌した。反応液を 1 M 塩酸中に加え、酢酸エチルで希釈し、有機層を水洗し、MgSO₄ で乾燥後、溶媒を減圧で留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒：酢酸エチル／ヘキサン＝1／4) で精製して、3-(3-ベンジロキシカルボニルアミノフェニル)-2-フランカルボン酸エチルを 0.58 g 得た。

(2) 上記 3-(3-ベンジロキシカルボニルアミノフェニル) 化合物 (0.58 g) を用い、参考例 7 1 (3) と同様に反応・処理して目的物を 0.45 g 得た。

参考例 7 5

3, 4-ビス(3-ベンジロキシフェニル)-2-フランカルボン酸ヒドラジドの製造：

参考例 6 9 (1) で得られた 3, 4-ビス(3-ベンジロキシフェニル)-2-フランカルボン酸エチル (0.25 g) を用い、参考例 1 1 (2) と同様に反応・処理して目的物を 0.17 g 得た。

参考例 7 6

3, 4-ビス〔3-(2, 3, 5, 6-テトラメチルベンジロキシ)フェニル〕-2-フランカルボン酸ヒドラジドの製造：

参考例 28 における 4-ブロモフェノールの代わりに 3-ブロモフェノールを用い、参考例 28 と同様に反応・処理して 3-(2, 3, 5, 6-テトラメチルベンジルオキシ)プロモベンゼンを得た。この生成物を用い、参考例 69 (1) と同様に反応・処理して、3, 4-ビス [3-(2, 3, 5, 6-テトラメチルベンジル
5 オキシ)フェニル] -2-フランカルボン酸エチルを得た。この生成物を用い、参考例 11 (2) と同様に反応・処理して目的物を得た。

参考例 77

3-[3-(2-ヒドロキシ-2-フェニルエトキシ)フェニル]-2-フラン
カルボン酸ヒドラジドの製造：

- 10 (1) 参考例 5 における 2-ベンジルオキシフェニルボロン酸の代わりに 3-ベンジルオキシフェニルボロン酸を用い、参考例 5 と同様に反応・処理して 3-(3-ヒドロキシフェニル)-2-フランカルボン酸エチルを得た。

- (2) 参考例 6 における参考例 5 の化合物及び 2, 3, 5, 6-テトラメチルベンジルクロリドの代わりに、上記生成物及びプロモアセトフェノンを用い、参考
15 例 6 と同様に反応・処理して、3-[3-(2-オキソ-2-フェニルエトキシ)フェニル]-2-フランカルボン酸エチルを得た。

- (3) 上記 3-[3-(2-オキソ-2-フェニルエトキシ)フェニル]化合物(0.20 g)とメタノール(20 ml)の混合物に 0℃で、水素化ホウ素ナトリウム(0.025 g)を加え 1 時間攪拌した。溶媒を減圧で留去し、残渣に 1 M 塩酸と酢酸エ
20 チルを加えた。有機層を水洗し、MgSO₄で乾燥後、溶媒を減圧で留去して、3-[3-(2-ヒドロキシ-2-フェニルエトキシ)フェニル]-2-フランカルボン酸エチルを 0.17 g 得た。

- (4) 上記 3-[3-(2-ヒドロキシ-2-フェニルエトキシ)フェニル]化合物(0.17 g)のエタノール(5 ml)溶液にヒドラジン-水和物(0.97 ml)を加
25 え 3 時間加熱還流した。冷後、反応液に酢酸エチル(50 ml)と水(10 ml)を加え、有機層を分取し、減圧濃縮して目的物を 0.16 g 得た。

参考例 78

3-(4-フェノキシフェニル)-2-フランカルボン酸ヒドラジドの製造：

参考例 15 における 1, 3-ジブロモベンゼンの代わりに 1, 4-ジブロモベンゼンを用い、参考例 15 と同様に反応・処理して 4-フェノキシジブロモベンゼンを得た。この生成物を用い、参考例 16、17 及び 18 と同様に反応・処理して目的物を得た。

5 参考例 79

3-(4-ベンジルオキシフェニル)-2-フランカルボン酸ヒドラジドの製造：

参考例 17 における 3-フェノキシフェニルボロン酸の代わりに 4-ベンジルオキシフェニルボロン酸を用い、参考例 17 と同様に反応・処理して 3-(4-ベン
10 ジルオキシフェニル)-2-フランカルボン酸エチルを得た。この生成物を用い、参考例 18 と同様に反応・処理して目的物を得た。

参考例 80

4-アセトキシ-3-ニトロ安息香酸の製造：

4-ヒドロキシ-3-ニトロ安息香酸 (100 g) 及びピリジン (119.82
15 ml) からなる混合物へ無水酢酸 (550 ml) を加えた後、25℃で3時間攪拌した。反応液を冷塩酸水中に加え析出結晶を濾取し、冷水で結晶を洗浄した。この結晶を、酢酸エチル/ヘキサンから再結晶して目的物を 85.45 g 得た。

参考例 81

3-[3-(2-メチルベンジルオキシ)フェニル]-2-フランカルボン酸
20 ヒドラジドの製造：

参考例 2 の化合物を参考例 1 と同様に反応・処理して得たエチルエステル (1.
40 g) のアセトン (10 ml) 溶液に炭酸セシウム (2.51 g)、ヨウ化カリウム (0.11 g) 及び 2-メチルベンジルクロリド (1.09 ml) を加え加熱還流した。反応液を濾過した後、濾液の溶媒を減圧で留去した。残渣をシリ
25 カゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒：酢酸エチル/ヘキサン=1/10) で精製して 3-[3-(2-メチルベンジルオキシ)フェニル]-2-フランカルボン酸エチルを 1.40 g 得た。この生成物 (1.40 g) をエタノール (2 ml) に溶解し、ヒドラジン-水和物 (1.69 ml) を加え 5 時間加熱還流した。反応液の溶媒を減圧で留去した後、残渣を酢酸エチルで希釈し、飽和食塩

水で洗浄した。有機層をMgSO₄で乾燥後、溶媒を減圧で留去して目的物を1.40 g得た。

参考例 8 2

3-〔3-(3-メチルスルホニルアミドベンジルオキシ)フェニル〕-2-
5 フランカルボン酸ヒドラジドの製造:

(1) 参考例 8 1 の2-メチルベンジルクロリドの代わりに3-ニトロベンジル
ブロミドを用い参考例 8 1 と同様に反応・処理して3-〔3-(3-ニトロベン
ジルオキシ)フェニル〕-2-フランカルボン酸エチルを得た。

(2) 3-〔3-(3-ニトロベンジルオキシ)フェニル〕-2-フランカルボン
10 酸エチル(2.21 g)、還元鉄(1.75 g)、塩化アンモニウム(0.67 g)、
エタノール(30 ml)及び水(10 ml)の混合物を1時間加熱還流した。反
応液をセライト濾過し濾液の溶媒を減圧で留去した後、残渣をシリカゲルカラム
クロマトグラフィー(溶出溶媒:酢酸エチル/ヘキサン=1/3)で精製して3
-〔3-(2-アミノベンジルオキシ)フェニル〕-2-フランカルボン酸エチ
15 ルを1.60 g得た。

(3) 3-〔3-(3-アミノベンジルオキシ)フェニル〕-2-フランカルボ
ン酸エチル(1.60 g)、ジクロロメタン(10 ml)及びピリジン(0.60
ml)の混合液中へ、氷冷下メチルスルホニルクロリド(0.41 ml)を滴下し
た。1時間後、ジクロロメタンで反応液を希釈してから1 M塩酸、飽和炭酸水素
20 ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄した。有機層をMgSO₄で乾燥後、
溶媒を減圧で留去して3-〔3-(3-メチルスルホニルアミドベンジルオキ
シ)フェニル〕-2-フランカルボン酸エチルを1.73 g得た。

(4) 3-〔3-(3-メチルスルホニルアミドベンジルオキシ)フェニル〕-
2-フランカルボン酸エチル(1.73 g)をエタノール(2 ml)に溶解し、ヒ
25 ドラジーン水和物(2.09 ml)を加え5時間加熱還流した。反応液の溶媒を減
圧で留去した後、残渣を酢酸エチルで希釈し、飽和食塩水で洗浄した。有機層を
MgSO₄で乾燥後、溶媒を減圧で留去して目的物を1.50 g得た。

参考例 8 3

3- [3- (2-メトキシ-5-ピリジルメチルオキシ) フェニル] -2-フランカルボン酸ヒドラジドの製造:

(1) 参考例 8 1 の 2-メチルベンジルクロリドの代わりに 2-クロロ-5-ピリジルメチルクロリドを用い、参考例 8 2 と同様に反応・処理して 3- [3- (2-クロロ-5-ピリジルメチルオキシ) フェニル] -2-フランカルボン酸エチルを得た。

(2) 上記エステル体 (1.5 g) 及びナトリウムメトキシド (28%メタノール溶液; 20 ml) の混合物を終夜で加熱還流した。溶媒を減圧で減圧で留去し、残渣に水、酢酸エチルを加えた後、有機層を水、飽和食塩水で洗浄し MgSO₄ で乾燥し、溶媒を減圧で留去して 3- [3- (2-メトキシ-5-ピリジルメチルオキシ) フェニル] -2-フランカルボン酸を得た。

(3) 上記カルボン酸体を参考例 1 と同様に反応処理し、エチルエステル体とした後、参考例 10 (3) と同様に反応・処理して目的物を得た。

参考例 8 4

15 3- (3-メタンスルホニルオキシフェニル) -2-フランカルボン酸ヒドラジドの製造:

参考例 2 の化合物 (1.49 g)、ジクロロメタン (10 ml) 及びトリエチルアミン (1.34 ml) の混合物へ氷冷下、メタンスルホニルクロリド (0.73 ml) を加え終夜攪拌した。反応液をジクロロメタンで希釈し、1M塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄した後、MgSO₄ で乾燥し、溶媒を減圧で留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: 0%→10%酢酸エチル/ヘキサンのグラジエント) で精製し 3- (3-メタンスルホニルオキシフェニル) -2-フランカルボン酸エチル 1.40 g を得た。この化合物を参考例 10 (3) と同様に反応・処理して目的物 1.40 g を得た。

25 参考例 8 5

4-アセトキシ-3-トリフルオロメチル安息香酸の製造:

参考例 6 2 における 3-シアノ-4-メトキシ安息香酸メチルの代わりに 4-メトキシ-3-トリフルオロ安息香酸メチルを用い、参考例 6 2 と同様の反応・

処理を行い、4-ヒドロキシ-3-トリフルオロメチル安息香酸を得た。続いて、この化合物を用い、参考例80と同様の反応・処理を行って目的物を得た。

参考例86

4-アセトキシ-3-tert-ブチルオキシカルボニル安息香酸の製造：

- 5 (1) 4-ヒドロキシイソフタル酸ジメチル (10 g) 及びピリジン (100 ml) の混合物を終夜で加熱還流した。冷後、反応液に6 M塩酸を加え、析出結晶を濾取し3-カルボキシ-4-ヒドロキシ安息香酸メチルを9.15 g得た。
- (2) 3-カルボキシ-4-ヒドロキシ安息香酸メチル (3.92 g)、N,N-ジメチルホルムアミドジ-tert-ブチルアセタール (19.19 ml)、トルエン
- 10 (50 ml) の混合物を1時間加熱還流した。冷後、反応液をトルエンで希釈し10%クエン酸水で洗浄した後、MgSO₄で乾燥し、溶媒を減圧で留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒：酢酸エチル/ヘキサン = 1/20) で精製し3-tert-ブチルオキシカルボニル-4-ヒドロキシ安息香酸メチルを4.00 g得た。
- 15 (3) 3-tert-ブチルオキシカルボニル-4-ヒドロキシ安息香酸メチル (1.00 g) 及びジオキサン (10 ml) の混合物に1 M水酸化ナトリウム水溶液 (16 ml) を25℃で加え終夜攪拌した。反応液を1 M塩酸で中和し、酢酸エチルで抽出した後、MgSO₄で乾燥し、溶媒を減圧で留去して3-tert-ブチルオキシカルボニル-4-ヒドロキシ安息香酸を0.78 g得た。
- 20 (4) 3-tert-ブチルオキシカルボニル-4-ヒドロキシ安息香酸を用い参考例80と同様の反応・処理を行って目的物を得た。

参考例87

3-(4-ヒドロキシフェニル)-2-フランカルボン酸エチルの製造：

- 4-ヒドロキシフェニルボロン酸ピナコールサイクリックエステルを用い参考
- 25 例2と同様に反応・処理を行い、3-(4-ヒドロキシフェニル)-2-フランカルボン酸を得た。さらに参考例1と同様に反応・処理を行って目的物を得た。

参考例88

3-(3-フェネチルオキシフェニル)-2-フランカルボン酸ヒドラジドの製造：

参考例 2 の化合物を参考例 1 と同様に反応・処理して得られるエチルエステル体 (0.90 g)、フェネチルアルコール (0.72 ml)、トリフェニルホスフィン (1.26 g) 及び無水 THF (40 ml) の混合物中へ 0℃ 下、アゾジカルボン酸ジイソプロピル (1.26 ml) を滴下し、25℃ にて攪拌した。3 時間後、
5 反応液中の溶媒を減圧で留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: 0% → 25% 酢酸エチル/ヘキサンのグラジエント) で精製して 3-[3-フェノキシフェニル]-2-フランカルボン酸エチルを 1.34 g 得た。この化合物を用い、参考例 10 (3) と同様の反応・処理を行って目的物を 1.29 g 得た。

10 参考例 89

3-[4-(フェニルアミノカルボニルメチルオキシ)フェニル]-2-フランカルボン酸ヒドラジドの製造:

(1) 参考例 87 の化合物と 2-クロロ-N-フェニルアセトアミドを用い、参考例 81 と同様のアルキル化反応・処理を行い 3-[4-(フェニルアミノカルボ
15 ニルメチルオキシ)フェニル]-2-フランカルボン酸エチルを得た。

(2) 上記化合物を用い、参考例 52 (2) と同様に反応・処理して目的物のカルボン酸を得た。

(3) 上記カルボン酸 (1.2 g)、tert-ブトキシカルボニルヒドラジド (0.56 g)、WSC (1.05 g) 及びジクロロメタン (20 ml) の混合液を 25℃ で 1 時
20 間攪拌した。反応液を飽和食塩水で洗浄し、MgSO₄ で乾燥後、溶媒を減圧で留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: 0% → 70% 酢酸エチル/ヘキサンのグラジエント) で精製し、1.2 g の縮合体を得た。

(4) 上記縮合体 (0.6 g) と 4M 酢酸エチル性塩化水素 (14 ml) の混合物を 25℃ で終夜攪拌した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で中和した。有機層
25 を飽和食塩水で洗浄し、MgSO₄ で乾燥後、溶媒を減圧で留去して目的物を 0.5 g 得た。

参考例 90

3-[4-(フェニルカルボニルメチルオキシ)フェニル]-2-フランカルボン酸ヒドラジドの製造:

参考例 87 の化合物及び 2-ブロモアセトフェノンを用い参考例 89 と同様に反応・処理して目的物を得た。

実施例 1

3-[3-(2, 3, 5, 6-テトラメチルベンジルオキシ)フェニル]-2-
5 フランカルボン酸 2-(3-シアノ-4-ヒドロキシベンゾイル)ヒドラジドの製造:

(a) DMF (5 ml) 中、3-シアノ-4-ヒドロキシ安息香酸ペンタフルオロ
フェニルエステル(参考例 63 の化合物; 0.45 g) 及び 3-[3-(2, 3, 5,
6-テトラメチルベンジルオキシ)フェニル]-2-フランカルボン酸ヒドラジド
10 (参考例 4 の化合物; 0.50 g) からなる混合物を 70℃ で終夜攪拌した。反応液
を酢酸エチルで希釈し、1 M 塩酸、水洗した後、 $MgSO_4$ で乾燥し、溶媒を減圧
で留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒: 0%→1
0%メタノール/クロロホルムのグラジエント)で精製した後、酢酸エチルから再
結晶して目的物 0.31 g を得た。融点 210~211℃

15 (b) 酢酸エチル(15 ml) 中、参考例 4 の化合物(1.09 g) 及び参考例 63 の
化合物(0.99 g) からなる混合物を終夜攪拌しながら加熱還流した後、析出結晶
を濾取した。この結晶をメタノール/酢酸エチルから再結晶して目的物を 1.25
g 得た。融点 210~211℃

1H -NMR (DMSO- d_6 , δ): 2.16 (s, 6H), 2.18 (s, 6H), 5.07 (s, 2H), 6.97 (s,
20 1H), 7.00-7.05 (m, 2H), 7.09 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.31-7.37 (m, 2H), 7.45-
7.49 (m, 1H), 7.95 (d, $J=1.8$ Hz, 1H), 8.00 (dd, $J=2.2, 8.8$ Hz, 1H), 8.13 (d,
 $J=2.2$ Hz, 1H), 10.35 (s, 1H), 10.38 (s, 1H), 11.83 (brs, 1H)

実施例 2

3-(3-フェノキシフェニル)-2-フランカルボン酸 2-(3-シアノ-4-
25 ヒドロキシベンゾイル)ヒドラジドの製造:

酢酸エチル(15 ml) 中、3-(3-フェノキシフェニル)-2-フランカルボ
ン酸ヒドラジド(参考例 18 の化合物)(0.58 g) 及び参考例 63 の化合物(0.6
5 g) からなる混合物を攪拌しながら終夜加熱還流した。反応液を水洗し、 MgS

O₄で乾燥後、溶媒を減圧で留去した。残渣を酢酸エチル／ヘキサンから再結晶して目的物を0.38 g得た。融点227～228℃

¹H-NMR (DMSO-d₆, δ): 6.93-7.07 (m, 4H), 7.08-7.17 (m, 2H), 7.32-7.46 (m, 3H), 7.48-7.58 (m, 2H), 7.97 (s, 1H), 8.03 (dd, J=2.2, 9.0Hz, 1H), 8.16
5 (d, J=2.2Hz, 1H), 10.39 (s, 1H), 10.40 (s, 1H), 11.88 (brs, 1H)

実施例 3

3-(3-ベンジルオキシフェニル)-2-フランカルボン酸2-(3-シアノ-4-ヒドロキシベンゾイル)ヒドラジドの製造:

実施例2における参考例18の化合物の代わりに参考例20の化合物(0.41
10 g)を用い、実施例2と同様に反応・処理して目的物を0.15 g得た。

融点190～195℃(メタノール／酢酸エチルから再結晶)

実施例 4

3-(3-フェネチルオキシフェニル)-2-フランカルボン酸2-(3-シアノ-4-ヒドロキシベンゾイル)ヒドラジドの製造:

15 実施例2における参考例18の化合物の代わりに参考例21の化合物(0.44 g)を用い、実施例2と同様に反応・処理して目的物を0.19 g得た。

融点131～134℃(酢酸エチル／ヘキサンから再結晶)

¹H-NMR (DMSO-d₆, δ): 3.04 (t, J=7.0Hz, 2H), 4.21 (t, J=7.0Hz, 2H), 6.90-
6.95 (m, 1H), 7.00 (d, J=1.8Hz, 1H), 7.12 (d, J=9.0Hz, 1H), 7.20-7.36 (m,
20 7H), 7.42-7.44 (m, 1H), 7.95 (d, J=1.8Hz, 1H), 8.02 (dd, J=2.2, 9.0Hz,
1H), 8.16 (d, J=2.2Hz, 1H), 10.36 (s, 1H), 10.39 (s, 1H), 11.88 (brs, 1H)

実施例 5

3-(2-ベンジルオキシフェニル)-2-フランカルボン酸2-(3-シアノ-4-ヒドロキシベンゾイル)ヒドラジドの製造:

25 ジクロロメタン(70 ml)中、参考例22の化合物(1.00 g)、3-シアノ-4-ヒドロキシ安息香酸(参考例62の化合物)(0.65 g)及びWSC(0.93 g)からなる混合物を25℃で2時間攪拌した。反応液を1M塩酸中にあけ、クロロホルム(100 ml)を加えた後、析出物を濾去し、有機層を減圧で濃縮した。残

渣を1 M塩酸で洗浄した後、酢酸エチル／ヘキサンから再結晶して目的物を0.20 g得た。融点118～120℃

¹H-NMR (DMSO-d₆, δ): 5.11 (s, 1H), 6.79 (d, J=1.7Hz, 1H), 6.89-6.97 (m, 1H), 7.06-7.15 (m, 2H), 7.35-7.41 (m, 7H), 7.88 (d, J=1.7Hz, 1H), 8.00 (dd, J=2.2, 8.8Hz, 1H), 8.13 (d, J=2.2Hz, 1H), 10.25 (s, 1H), 10.31 (s, 1H), 11.87 (brs, 1H)

実施例6

3-(2-ビフェニル)-2-フランカルボン酸2-(3-シアノ-4-ヒドロキシベンゾイル)ヒドラジドの製造:

10 DMF (5 ml)中、参考例23の化合物(0.28 g)及び参考例63の化合物(0.33 g)からなる混合物を70℃の油浴中で終夜攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、水洗し、MgSO₄で乾燥後、溶媒を減圧で留去した。残渣をメタノール／クロロホルムから再結晶して目的物0.31 gを得た。

融点159～162℃

15 ¹H-NMR (DMSO-d₆, δ): 6.10 (d, J=1.3Hz, 1H), 7.11 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.08-7.47 (m, 9H), 7.70 (d, J=1.3Hz, 1H), 8.02 (dd, J=1.8, 8.8Hz, 1H), 8.15 (d, J=1.8Hz, 1H), 10.27 (s, 1H), 10.34 (s, 1H), 11.87 (brs, 1H)

実施例7

3-(2-ヒドロキシフェニル)-2-フランカルボン酸2-(3-シアノ-4-ヒドロキシベンゾイル)ヒドラジドの製造:

実施例6における参考例23の化合物の代わりに参考例26の化合物(0.22 g)を用い、実施例6と同様に反応・処理して目的物0.26 gを得た。

融点135～140℃(メタノール／クロロホルムから再結晶)

実施例8

25 3-(2-ベンジルフェニル)-2-フランカルボン酸2-(3-シアノ-4-ヒドロキシベンゾイル)ヒドラジドの製造:

実施例2における参考例18の化合物の代わりに3-(2-ベンジルフェニル)-2-フランカルボン酸ヒドラジド(参考例25の化合物)(0.29 g)を用い、実施例2と同様に反応・処理して目的物0.35 gを得た。融点175～176℃

(メタノール／酢酸エチル／クロロホルムから再結晶)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ): 3.89 (s, 2H), 6.55 (d, $J=1.8\text{Hz}$, 1H), 7.08–7.30 (m, 8H), 7.91 (d, $J=1.8\text{Hz}$, 1H), 8.01 (dd, $J=2.0$, 8.8Hz, 1H), 8.14 (d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 10.33 (s, 2H), 11.87 (brs, 1H)

5 実施例 9

3-[2-(2, 3, 5, 6-テトラメチルベンジルオキシ)フェニル]-2-フランカルボン酸2-(3-シアノ-4-ヒドロキシベンゾイル)ヒドラジドの製造:

酢酸エチル(10ml)中、3-[2-(2, 3, 5, 6-テトラメチルベンジル
10 オキシ)フェニル]-2-フランカルボン酸ヒドラジド(参考例6の化合物)(0.36g)及び参考例63の化合物(0.33g)からなる混合物を攪拌しながら終夜加熱還流した。析出結晶を濾取し、酢酸エチルから再結晶して目的物0.18gを得た。融点215~217℃

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ): 2.13 (s, 6H), 2.18 (s, 6H), 5.05 (s, 2H), 6.58 (d,
15 $J=1.7\text{Hz}$, 1H), 6.92–7.00 (m, 2H), 7.10 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 7.30–7.41 (m, 3H), 7.78 (d, $J=1.7\text{Hz}$, 1H), 8.00 (dd, $J=2.2$, 8.8Hz, 1H), 8.13 (d, $J=2.2\text{Hz}$, 1H), 10.20 (s, 1H), 10.29 (s, 1H), 11.87 (brs, 1H)

実施例 10

3-(2-イソプロポキシフェニル)-2-フランカルボン酸2-(3-シアノ-
20 4-ヒドロキシベンゾイル)ヒドラジドの製造:

実施例2における参考例18の化合物の代わりに参考例7の化合物を用い、実施例2と同様に反応・処理して目的物0.17gを得た。融点128~130℃
(酢酸エチルから再結晶)

実施例 11

25 3-(2-プロポキシフェニル)-2-フランカルボン酸2-(3-シアノ-4-ヒドロキシベンゾイル)ヒドラジドの製造:

酢酸エチル(10ml)中、参考例8の化合物(0.29g)及び参考例63の化合物(0.33g)からなる混合物を攪拌しながら終夜加熱還流した。反応液を酢酸エチルで希釈し、水洗し、 MgSO_4 で乾燥後、溶媒を減圧で留去した。残渣をシリ

カゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒: 0%→10%メタノール/クロロホルムのグラジエント)で精製して目的物0.36gを得た。融点114~117℃(酢酸エチル/ジエチルエーテルから再結晶)

実施例 1 2

- 5 3-(2-フェネチルオキシフェニル)-2-フランカルボン酸2-(3-シアノ-4-ヒドロキシベンゾイル)ヒドラジドの製造:

DMF(5ml)中、参考例9の化合物(0.16g)及び参考例63の化合物(0.17g)からなる混合物を70℃の油浴中で終夜攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈、水洗し、MgSO₄で乾燥後、溶媒を減圧で留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒: 0%→80%酢酸エチル/ヘキサンのグラジエント)で精製して目的物0.01gを得た。HPLC保持時間: 10.39分

実施例 1 3

3-(2-フェノキシフェニル)-2-フランカルボン酸2-(3-シアノ-4-ヒドロキシベンゾイル)ヒドラジドの製造:

- 15 実施例1(a)における参考例4の化合物の代わりに参考例19の化合物(0.29g)を用い、実施例1(a)と同様に反応・処理して目的物0.19gを得た。

融点134~135℃(クロロホルムから再結晶)

¹H-NMR (DMSO-d₆, δ): 6.73 (d, J=1.7Hz, 1H), 6.89-6.96 (m, 3H), 7.03-7.20 (m, 3H), 7.27-7.39 (m, 3H), 7.50 (d, J=7.5Hz, 1H), 7.85 (d, J=1.7Hz, 1H),
20 8.02 (dd, J=1.8, 8.8Hz, 1H), 8.16 (d, J=1.8Hz, 1H), 10.31 (s, 1H), 10.34 (s, 1H), 11.87 (brs, 1H)

実施例 1 4

3-(2-シクロヘキシルメチルオキシフェニル)-2-フランカルボン酸2-(3-シアノ-4-ヒドロキシベンゾイル)ヒドラジドの製造:

- 25 実施例1(a)における参考例4の化合物の代わりに参考例27の化合物を用い、実施例1(a)と同様に反応・処理して目的物0.16gを得た。

融点142~143℃(酢酸エチル/ジエチルエーテルから再結晶)

実施例 1 5

3-[4-(2, 3, 5, 6-テトラメチルベンジルオキシ)フェニル]-2-フランカルボン酸2-(3-シアノ-4-ヒドロキシベンゾイル)ヒドラジドの製造:

酢酸エチル(10ml)中、3-[4-(2, 3, 5, 6-テトラメチルベンジル
5 オキシ)フェニル]-2-フランカルボン酸ヒドラジド(参考例31の化合物)

(0.50g)及び参考例63の化合物(0.45g)からなる混合物を攪拌しながら終夜加熱還流した。析出結晶を濾取し、メタノール/酢酸エチルから再結晶して目的物0.56gを得た。融点183~186℃

¹H-NMR (DMSO-d₆, δ): 2.18 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 5.09 (s, 2H), 6.96 (d,
10 J=1.8Hz, 1H), 6.99 (s, 1H), 7.07 (d, J=8.8Hz, 2H), 7.12 (d, J=8.8Hz, 1H),
7.76 (d, J=8.8Hz, 2H), 7.94 (d, J=1.8Hz, 1H), 8.04 (dd, J=2.2, 8.8Hz, 1H),
8.17 (d, J=2.2Hz, 1H), 10.32 (s, 1H), 10.37 (s, 1H), 11.88 (brs, 1H)

実施例16

3-(4-フェノキシフェニル)-2-フランカルボン酸2-(3-シアノ-4-
15 ヒドロキシベンゾイル)ヒドラジドの製造:

実施例2における参考例18の化合物の代わりに3-(4-フェノキシフェニル)-2-フランカルボン酸ヒドラジド(参考例78(1)の化合物; 0.58g)を用い、実施例2と同様に反応・処理して目的物0.21gを得た。

融点199~200℃(酢酸エチル/ヘキサンから再結晶)

20 実施例17

3-(4-ベンジルオキシフェニル)-2-フランカルボン酸2-(3-シアノ-4-ヒドロキシベンゾイル)ヒドラジドの製造:

酢酸エチル(10ml)中、3-(4-ベンジルオキシフェニル)-2-フランカルボン酸ヒドラジド(参考例79の化合物; 0.44g)及び参考例63の化合物
25 (0.50g)からなる混合物を攪拌しながら終夜加熱還流した。反応液に水を加え、析出結晶を濾取し、酢酸エチルから再結晶して目的物0.29gを得た。

融点208~209℃

¹H-NMR (DMSO-d₆, δ): 5.13 (s, 2H), 6.94 (d, J=1.8Hz, 1H), 7.01 (d, J=8.8Hz, 2H), 7.11 (d, J=8.6Hz, 1H), 7.30-7.48 (m, 5H), 7.73 (d, J=8.8Hz,

2H), 7.91 (d, J=1.8Hz, 1H), 8.02 (dd, J=2.0, 9.0Hz, 1H), 8.15 (d, J=2.0Hz, 1H), 10.30 (s, 1H), 10.35 (s, 1H), 11.87 (brs, 1H)

実施例 18

3, 4-ジフェニル-2-フランカルボン酸2-(3-シアノ-4-ヒドロキシ
5 ベンゾイル)ヒドラジドの製造:

酢酸エチル(15ml)中、3, 4-ジフェニル-2-フランカルボン酸ヒドラ
ジド(参考例32の化合物)(5.2g)及び参考例63の化合物(6.1g)からなる
混合物を攪拌しながら終夜加熱還流した。析出結晶を濾取し、酢酸エチル/ジイ
ソプロピルエーテルから再結晶して目的物5.1gを得た。融点178~179℃
10 ¹H-NMR (DMSO-d₆, δ): 7.06-7.14 (m, 2H), 7.18-7.33 (m, 11H), 8.00 (dd,
J=2.2, 8.8Hz, 1H), 8.13 (d, J=2.2Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 10.34 (s, 1H),
10.38 (s, 1H), 11.86 (brs, 1H)

実施例 19

3, 4-ジフェニル-2-フランカルボン酸2-(4-ヒドロキシ-3-ニトロ
15 ベンゾイル)ヒドラジドの製造:

酢酸エチル(15ml)中、参考例32の化合物(2.8g)及び4-ヒドロキシ-
3-ニトロ安息香酸ペンタフルオロフェニルエステル(参考例64の化合物)(3.
5g)からなる混合物を攪拌しながら終夜加熱還流した。析出結晶を濾取し、エタ
ノール/酢酸エチルから再結晶して目的物3.2gを得た。融点214~217℃
20 ¹H-NMR (DMSO-d₆, δ): 7.09-7.14 (m, 2H), 7.19-7.33 (m, 9H), 8.04 (dd,
J=2.1, 8.8Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.44 (d, J=2.1Hz, 1H), 10.41 (s, 1H),
10.49 (s, 1H), 11.75 (brs, 1H)

実施例 20

3-[3-(2, 3, 5, 6-テトラメチルベンジルオキシ)フェニル]-2-
25 フランカルボン酸2-(4-ヒドロキシ-3-ニトロベンゾイル)ヒドラジドの製
造:

酢酸エチル(15ml)中、3-[3-(2, 3, 5, 6-テトラメチルベンジル
オキシ)フェニル]-2-フランカルボン酸ヒドラジド(参考例3の化合物)(0.3
6g)と参考例64の化合物(0.35g)からなる混合物を攪拌しながら終夜加熱

還流した。反応液を酢酸エチルで希釈し、水洗し、 $MgSO_4$ で乾燥後、溶媒を減圧で留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒: 0%→50%酢酸エチル/ヘキサンのグラジエント)で精製し、酢酸エチル/ヘキサンから再結晶して目的物0.25gを得た。融点140~142℃

5 1H -NMR (DMSO- d_6 , δ): 2.17 (s, 6H), 2.19 (s, 6H), 5.08 (s, 2H), 6.98 (s, 1H), 7.03 (d, $J=1.8Hz$, 1H), 7.03-7.07 (m, 1H), 7.22 (d, $J=8.7Hz$, 1H), 7.30-7.37 (m, 2H), 7.47-7.52 (m, 1H), 7.96 (d, $J=1.8Hz$, 1H), 8.05 (dd, $J=2.2, 8.7Hz$, 1H), 8.46 (d, $J=2.2Hz$, 1H), 10.40 (s, 1H), 10.54 (s, 1H), 11.75 (brs, 1H)

10 実施例 2 1

3, 4-ジフェニル-2-フランカルボン酸2-(3-フロイル)ヒドラジドの製造:

参考例 3 2 の化合物 (0.56 g)、エチルジイソプロピルアミン (0.78 ml) 及びジクロロメタン (10 ml) からなる混合物に 0℃ で、3-フランカルボン酸
15 クロリド (0.45 ml) を滴下し 25℃ で終夜攪拌した。反応液をクロロホルムで希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、1M塩酸、水及び飽和食塩水で順次洗浄し、 $MgSO_4$ で乾燥後、溶媒を減圧で留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒: メタノール/クロロホルム=1/50)で精製して目的物0.43gを得た。融点180~183℃(酢酸エチル/ジイソプロピルエー
20 テルから再結晶)

実施例 2 2 ~ 2 3

実施例 2 1 における 3-フランカルボン酸クロリドの代わりに適切なカルボン酸クロリドを用い、実施例 2 1 と同様に反応・処理して以下の化合物を得た。

3, 4-ジフェニル-2-フランカルボン酸2-(2-テノイル)ヒドラジド
25 融点132~135℃(酢酸エチル/ジイソプロピルエーテルから再結晶)(実施例 2 2)、

3, 4-ジフェニル-2-フランカルボン酸2-ニコチノイルヒドラジド 融点
182~185℃(酢酸エチル/ジイソプロピルエーテルから再結晶)(実施例 2 3)

実施例 2 4

3, 4-ジフェニル-2-フランカルボン酸 2-(3-テノイル)ヒドラジドの製造:

参考例 3 2 の化合物 (0.56 g)、3-チオフェンカルボン酸 (0.26 g)、B
5 OP 試薬 (0.88 g) 及び DMF (10 ml) からなる混合物に 0℃ で、トリエチル
アミン (0.55 ml) を滴下し 25℃ で終夜攪拌した。反応液に水を加えた後、酢
酸エチルで希釈した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、20%クエン酸
水溶液、及び飽和食塩水で順次洗浄し、MgSO₄ で乾燥後、溶媒を減圧で留去し
10 ホルム=1/10) で精製して目的物 0.70 g を得た。融点 195~197℃ (酢
酸エチル/ジイソプロピルエーテルから再結晶)

実施例 2 5~2 8

実施例 2 4 における 3-チオフェンカルボン酸の代わりに適切なカルボン酸化
合物を用い、実施例 2 4 と同様に反応・処理して以下の化合物を得た。

15 3, 4-ジフェニル-2-フランカルボン酸 2-(イソニコチノイル)ヒドラジ
ド 融点 115~120℃ (酢酸エチル/ジイソプロピルエーテルから再結晶) (実
施例 2 5)、

3, 4-ジフェニル-2-フランカルボン酸 2-(2-ピリジンカルボニル)ヒ
ドラジド 融点 190~192℃ (酢酸エチル/ジイソプロピルエーテルから再結
20 晶) (実施例 2 6)、

3, 4-ジフェニル-2-フランカルボン酸 2-(3-ピロールカルボニル)ヒ
ドラジド HPLC 保持時間: 7.02 分 (実施例 2 7)、

3, 4-ジフェニル-2-フランカルボン酸 2-(5-インドールカルボニル)
ヒドラジド HPLC 保持時間: 9.68 分 (実施例 2 8)

25 実施例 2 9

3, 4-ジフェニル-2-フランカルボン酸 2-(2-ニトロ-4-テノイル)
ヒドラジドの製造:

参考例 3 2 の化合物 (0.56 g)、2-ニトロ-4-チオフェンカルボン酸 (0.
34 g)、PyBOP 試薬 (1.41 g) 及び DMF (10 ml) からなる混合物に

0℃で、エチルジイソプロピルアミン(0.70ml)を滴下し25℃で終夜攪拌した。反応液に水を加えた後、酢酸エチルで希釈した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、1M塩酸で洗浄し、MgSO₄で乾燥後、溶媒を減圧で留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒：0%→80%酢酸エチル
5 /ヘキサンのグラジエント)で精製して目的物0.26gを得た。

融点170~172℃(イソプロピルアルコールから再結晶)

実施例30

3, 4-ジフェニル-2-フランカルボン酸2-(4-ヒドロキシ-3-ヨードベンゾイル)ヒドラジドの製造:

10 実施例29における2-ニトロ-4-チオフェンカルボン酸の代わりに4-ヒドロキシ-3-ヨード安息香酸を用い、実施例29と同様に反応・処理して目的物を得た。融点171~174℃(酢酸エチル/ヘキサンから再結晶)

¹H-NMR (DMSO-d₆, δ): 6.94 (d, J=8.4Hz, 1H), 6.80-7.14 (m, 2H), 7.19-7.34 (m, 8H), 7.75 (dd, J=2.0, 8.4Hz, 2H), 8.22 (s, 1H), 8.23 (d, J=2.0Hz, 1H),
15 10.24 (s, 1H), 10.31 (s, 1H), 11.87 (brs, 1H)

実施例31

3, 4-ジフェニル-2-フランカルボン酸2-(3-フルオロ-4-メトキシベンゾイル)ヒドラジドの製造:

参考例32の化合物(1.11g)、3-フルオロ-4-メトキシ安息香酸(0.6
20 8g)、BOP試薬(1.77g)及びDMF(10ml)からなる混合物に0℃で、トリエチルアミン(1.12ml)を滴下し、25℃で終夜攪拌した。反応液に水を加え、析出結晶を濾取し、水洗した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒：0%→5%メタノール/クロロホルムのグラジエント)で精製して目的物を1.38g得た。融点110~112℃(酢酸エチルから再結晶)

実施例32

3, 4-ジフェニル-2-フランカルボン酸2-(3-フルオロ-4-ヒドロキシベンゾイル)ヒドラジドの製造:

実施例31の化合物(0.86g)及びジクロロメタン(20ml)からなる混合物中に0℃で、三臭化ホウ素(1M ジクロロメタン溶液; 6.00ml)を滴下した

後 25℃で終夜攪拌した。反応液に水を加え、析出結晶を濾取し、この結晶をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒：酢酸エチル／ヘキサン＝1／3)で精製しエタノールから再結晶して目的物を0.64g得た。

融点 243～245℃

5 実施例 33～36

実施例 31 における 3-フルオロ-4-メトキシ安息香酸の代わりに適切な 4-メトキシ安息香酸誘導体を用い、実施例 31 と同様に反応・処理して以下の化合物を得た。

3, 4-ジフェニル-2-フランカルボン酸 2-(3-クロロ-4-メトキシベンゾイル)ヒドラジド 融点 203～207℃(メタノール／クロロホルムから再結晶)(実施例 33)、

3, 4-ジフェニル-2-フランカルボン酸 2-(3-ブロモ-4-メトキシベンゾイル)ヒドラジド 融点 243～245℃(エタノールから再結晶)(実施例 34)、

15 3, 4-ジフェニル-2-フランカルボン酸 2-(4-メトキシベンゾイル)ヒドラジド 融点 210～213℃(DMF／水から再結晶)(実施例 35)、

3, 4-ジフェニル-2-フランカルボン酸 2-(4-メトキシ-3-トリフルオロメチルベンゾイル)ヒドラジド 融点 197～199℃(酢酸エチル／ヘキサンから再結晶)(実施例 36)

20 実施例 37～39

実施例 32 における実施例 31 の化合物の代わりに実施例 33、34 又は 35 の化合物を用い、実施例 32 と同様に反応・処理して以下の化合物を得た。

3, 4-ジフェニル-2-フランカルボン酸 2-(3-クロロ-4-ヒドロキシベンゾイル)ヒドラジド 融点 197～199℃(酢酸エチル／ヘキサンから再結晶)(実施例 37)、

3, 4-ジフェニル-2-フランカルボン酸 2-(3-ブロモ-4-ヒドロキシベンゾイル)ヒドラジド 融点 208～210℃(エタノールから再結晶)(実施例 38)、

3, 4-ジフェニル-2-フランカルボン酸2-(4-ヒドロキシベンゾイル)ヒドラジド 融点267~268℃(エタノールから再結晶)(実施例39)

実施例40

3, 4-ジフェニル-2-フランカルボン酸2-[3-(tert-ブトキシカルボ
5 ニルアミノ)-4-メトキシベンゾイル]ヒドラジドの製造:

3, 4-ジフェニル-2-フランカルボン酸(参考例33の化合物)(3.76g)、
3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-4-メトキシ安息香酸ヒドラジド(参
考例65の化合物)(4.00g)、BOP試薬(9.43g)及びDMF(40ml)か
らなる混合物に0℃で、トリエチルアミン(5.95ml)を滴下し、25℃で終夜
10 攪拌した。反応液に水を加えた後、クロロホルムで希釈し有機層を飽和炭酸水素
ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で順次洗浄し、MgSO₄で乾燥後、溶媒を減圧
で留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:クロロホルム)で精製して目的物を6.42g得た。融点137~141℃(酢酸エチル/ヘキ
サンから再結晶)

15 実施例41

3, 4-ジフェニル-2-フランカルボン酸2-(3-アミノ-4-メトキシベ
ンゾイル)ヒドラジドの製造:

実施例40の化合物(4.81g)及びジクロロメタン(10ml)からなる混合物
に25℃でトリフルオロ酢酸(8.00ml)を滴下した後、終夜攪拌した。反応液
20 をクロロホルムで希釈し、1M水酸化ナトリウム水溶液で中和した後、析出結晶
を濾取して目的物を3.85g得た。HPLC保持時間:3.36分

実施例42

3, 4-ジフェニル-2-フランカルボン酸2-(3-アミノ-4-ヒドロキシ
ベンゾイル)ヒドラジドの製造:

25 実施例32における実施例31の化合物の代わりに実施例41の化合物(1.0
0g)を用い、実施例32と同様に反応・処理して目的物を0.93g得た。融点
268~270℃(メタノールから再結晶)

実施例43

3, 4-ジフェニル-2-フランカルボン酸2-(4-ヒドロキシ-3-トリフルオロメチルベンゾイル)ヒドラジドの製造:

実施例36の化合物(0.50g)と塩酸ピリジン(5.00g)からなる混合物を150℃の油浴中で0.5時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、1M塩酸で洗浄した後、 $MgSO_4$ で乾燥し溶媒を減圧で留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:クロロホルム)で精製して目的物0.10gを得た。融点142~143℃(クロロホルムから再結晶)

実施例44

3, 4-ビス(4-クロロフェニル)-2-フランカルボン酸2-(3-シアノ-4-ヒドロキシベンゾイル)ヒドラジドの製造:

DMF(5ml)中、3, 4-ビス(4-クロロフェニル)-2-フランカルボン酸ヒドラジド(参考例36の化合物)(0.092g)及び参考例63の化合物(0.11g)からなる混合物を70℃で終夜攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈、水洗し、 $MgSO_4$ で乾燥後、溶媒を減圧で留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:メタノール/クロロホルム=1/20)で精製し、酢酸エチル/ヘキサンから再結晶して目的物を0.054g得た。融点190~191℃(酢酸エチルから再結晶)

実施例45~46

実施例44における参考例36の化合物の代わりに参考例37又は38の化合物を用い、実施例44と同様に反応・処理して以下の化合物を得た。

3, 4-ビス(4-フルオロフェニル)-2-フランカルボン酸2-(3-シアノ-4-ヒドロキシベンゾイル)ヒドラジド 融点243~245℃(酢酸エチルから再結晶)(実施例45)、

3, 4-ビス(4-ブロモフェニル)-2-フランカルボン酸2-(3-シアノ-4-ヒドロキシベンゾイル)ヒドラジド 融点188~190℃(酢酸エチル/ヘキサンから再結晶)(実施例46)

実施例47

4-フェニル-3-ビニル-2-フランカルボン酸2-(3-シアノ-4-ヒドロキシベンゾイル)ヒドラジドの製造:

DMF (5 ml) 中、4-フェニル-3-ビニル-2-フランカルボン酸ヒドラジド(参考例 39 の化合物) (0.20 g) と参考例 63 の化合物 (0.32 g) からなる混合物を 70℃ で 3 時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、水洗した後、 $MgSO_4$ で乾燥、溶媒を減圧で留去した。残渣を酢酸エチルから再結晶して目的物 0.17 g を得た。融点 170~174℃

実施例 48~50

実施例 47 における 4-フェニル-3-ビニル-2-フランカルボン酸ヒドラジドの代わりに適切な 2-フランカルボン酸ヒドラジド化合物を用い、実施例 47 と同様に反応・処理して以下の化合物を得た。

10 3-フェニル-4-ビニル-2-フランカルボン酸 2-(3-シアノ-4-ヒドロキシベンゾイル)ヒドラジド 融点 175~177℃ (酢酸エチルから再結晶) (実施例 48)、

3-エチル-4-フェニル-2-フランカルボン酸 2-(3-シアノ-4-ヒドロキシベンゾイル)ヒドラジド 融点 190~192℃ (酢酸エチル/ヘキサンから再結晶) (実施例 49)、

4-エチル-3-フェニル-2-フランカルボン酸 2-(3-シアノ-4-ヒドロキシベンゾイル)ヒドラジド 融点 186~188℃ (酢酸エチル/ヘキサンから再結晶) (実施例 50)

実施例 51

20 4-ヒドロキシメチル-3-フェニル-2-フランカルボン酸 2-(3-シアノ-4-ヒドロキシベンゾイル)ヒドラジドの製造:

(i) DMF (5 ml) 中、4-(tert-ブチルジメチルシリルオキシメチル)-3-フェニル-2-フランカルボン酸ヒドラジド(参考例 42 の化合物) (0.17 g) 及び参考例 63 の化合物 (0.17 g) からなる混合物を 70℃ で 3 時間攪拌した。反応液をジエチルエーテルで希釈し、水洗した後、 $MgSO_4$ で乾燥、溶媒を減圧で留去し、4-(tert-ブチルジメチルシリルオキシメチル)-3-フェニル-2-フランカルボン酸 2-(3-シアノ-4-ヒドロキシベンゾイル)ヒドラジドを 0.17 g 得た。

- (2) 上記 tert-ブチルジメチルシリルオキシメチル化合物の THF (10 ml) 溶液にフッ化テトラブチルアンモニウム (1 M THF 溶液、3.5 ml) を 25℃ で加え 1 時間攪拌した。反応液にクロロホルムと水を加え、有機層を $MgSO_4$ で乾燥し、溶媒を減圧で留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒：メタノール/クロロホルム = 1/25) で精製して目的物を 0.070 g 得た。HPLC 保持時間：2.08 分

実施例 5 2

3-ヒドロキシメチル-4-フェニル-2-フランカルボン酸 2-(3-シアノ-4-ヒドロキシベンゾイル)ヒドラジドの製造：

- 10 実施例 5 1 における 4-(tert-ブチルジメチルシリルオキシメチル)-3-フェニル-2-フランカルボン酸ヒドラジドの代わりに 3-(tert-ブチルジメチルシリルオキシメチル)-4-フェニル-2-フランカルボン酸ヒドラジドを用い、実施例 5 1 と同様に反応・処理して目的物を得た。HPLC 保持時間：2.76 分

実施例 5 3

- 15 4-(フェニルアミノカルボニルオキシメチル)-3-フェニル-2-フランカルボン酸 2-(3-シアノ-4-ヒドロキシベンゾイル)ヒドラジドの製造：

- 4-(フェニルアミノカルボニルオキシメチル)-3-フェニル-2-フランカルボン酸ヒドラジド (参考例 44 の化合物)、参考例 63 の化合物 (0.50 g) 及び DMF (5 ml) からなる混合物を 70℃ で 3 時間攪拌した。反応液を酢酸エチル
20 で希釈し、水洗した後、 $MgSO_4$ で乾燥、溶媒を減圧で留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒：0%→4%メタノール/クロロホルムのグラジエント) で精製して目的物を 0.030 g 得た。HPLC 保持時間：6.28 分

実施例 5 4～5 9

- 25 参考例 45、46、47、48、49 又は 50 の化合物と参考例 63 の化合物とを実施例 5 3 と同様に反応・処理して以下の化合物を得た。

4-(フェネチルアミノカルボニルオキシメチル)-3-フェニル-2-フランカルボン酸 2-(3-シアノ-4-ヒドロキシベンゾイル)ヒドラジド HPLC 保持時間：6.18 分 (実施例 5 4)、

3-(フェニルアミノカルボニルオキシメチル)-4-フェニル-2-フランカルボン酸2-(3-シアノ-4-ヒドロキシベンゾイル)ヒドラジド HPLC保持時間: 7.64分(実施例55)、

4-ベンジルオキシメチル-3-フェニル-2-フランカルボン酸2-(3-シアノ-4-ヒドロキシベンゾイル)ヒドラジド HPLC保持時間: 8.20分(実施例56)、

3-フェニル-4-ピペリジノメチル-2-フランカルボン酸2-(3-シアノ-4-ヒドロキシベンゾイル)ヒドラジド HPLC保持時間: 3.38分(実施例57)、

10 4-フェニル-3-ピペリジノメチル-2-フランカルボン酸2-(3-シアノ-4-ヒドロキシベンゾイル)ヒドラジド HPLC保持時間: 1.70分(実施例58)、

3-フェニル-4-(4-フェニル-1-ブテニル)-2-フランカルボン酸2-(3-シアノ-4-ヒドロキシベンゾイル)ヒドラジド HPLC保持時間:

15 25.99分(実施例59)

実施例60

3-(2-チエニル)-2-フランカルボン酸2-(3-シアノ-4-ヒドロキシベンゾイル)ヒドラジドの製造:

参考例13の化合物(0.62g)と参考例63の化合物(0.99g)を用い、実施例1(b)と同様に反応・処理し、生成物をメタノール/クロロホルムから再結晶して目的物0.22gを得た。融点258~259℃

実施例61

3-フェニル-2-フランカルボン酸2-(3-シアノ-4-ヒドロキシベンゾイル)ヒドラジドの製造:

25 酢酸エチル(10ml)中、参考例14の化合物(0.40g)と参考例63の化合物(0.66g)からなる混合物を終夜攪拌しながら加熱還流し、析出結晶を濾取した。この結晶をメタノール/酢酸エチルから再結晶して目的物0.28gを得た。融点216~217℃

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ): 6.96 (d, $J=1.5\text{Hz}$, 1H), 7.11 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 7.29–7.42 (m, 3H), 7.73 (d, $J=6.8\text{Hz}$, 2H), 7.95 (d, $J=1.5\text{Hz}$, 1H), 8.02 (dd, $J=2.0$, 8.8Hz, 1H), 8.15 (d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 10.36 (s, 2H), 11.88 (brs, 1H)

実施例 6 2

- 5 4-(4-メトキシフェニル)-3-フェニル-2-フランカルボン酸 2-(3-シアノ-4-ヒドロキシベンゾイル)ヒドラジドの製造:

酢酸エチル(10ml)中、4-(4-メトキシフェニル)-3-フェニル-2-フランカルボン酸ヒドラジド(参考例 10 の化合物)(0.31g)と参考例 6 3 の化合物(0.33g)からなる混合物を終夜攪拌しながら加熱還流し、析出結晶を濾取
10 した。この結晶を酢酸エチル/ジイソプロピルエーテルから再結晶して目的物 0.31g を得た。融点 146~148℃

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ): 3.39 (s, 3H), 6.85–6.96 (m, 2H), 7.70–7.34 (m, 8H), 8.02 (dd, $J=2.4$, 8.8Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 8.15 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 10.34 (s, 1H), 10.36 (s, 1H), 11.86 (brs, 1H)

15 実施例 6 3

3-フェニル-4-(4-ピリジル)-2-フランカルボン酸 2-(3-シアノ-4-ヒドロキシベンゾイル)ヒドラジドの製造:

酢酸エチル(10ml)中、3-フェニル-4-(4-ピリジル)-2-フランカルボン酸ヒドラジド(参考例 11 の化合物)(0.28g)と参考例 6 3 の化合物(0.
20 33g)からなる混合物を終夜攪拌しながら加熱還流し、析出結晶を濾取した。この結晶を酢酸エチルから再結晶して目的物 0.02g を得た。

融点 179~181℃

実施例 6 4

4-フェニル-2-フランカルボン酸 2-(3-シアノ-4-ヒドロキシベンゾ
25 イル)ヒドラジドの製造:

酢酸エチル(10ml)中、参考例 5 8 の化合物(0.12g)と参考例 6 3 の化合物(0.19g)からなる混合物を終夜攪拌しながら加熱還流した。析出結晶を濾取して目的物 0.06g を得た。HPLC 保持時間: 3.31分

実施例 6 5~6 7

実施例 6 4 における参考例 5 8 の化合物の代わりに、参考例 5 9、6 0 又は 6 1 の化合物を用い、実施例 6 4 と同様に反応・処理して以下の化合物を得た。

4-(2-ベンジルオキシフェニル)-2-フランカルボン酸 2-(3-シアノー
4-ヒドロキシベンゾイル)ヒドラジド HPLC 保持時間：9.48 分(実施例 6
5 5)、

4-(3-ベンジルオキシフェニル)-2-フランカルボン酸 2-(3-シアノー
4-ヒドロキシベンゾイル)ヒドラジド HPLC 保持時間：9.17 分(実施例 6
6)、

4-(4-ベンジルオキシフェニル)-2-フランカルボン酸 2-(3-シアノー
10 4-ヒドロキシベンゾイル)ヒドラジド HPLC 保持時間：9.10 分(実施例 6
7)

実施例 6 8

3, 4-ジフェニル-2-フランカルボン酸 2-(4-ベンジルオキシ-3-メ
トキシベンゾイル)ヒドラジドの製造：

15 実施例 2 4 における 3-チオフエンカルボン酸の代わりに 4-ベンジルオキシ
-3-メトキシ安息香酸(1.11 g)を用い、実施例 2 4 と同様に反応・処理して
目的物を 2.10 g 得た。融点 203~204℃(DMF/水から再結晶)

実施例 6 9

3, 4-ジフェニル-2-フランカルボン酸 2-(4-ヒドロキシ-3-メトキ
20 シベンゾイル)ヒドラジドの製造：

実施例 6 8 の化合物(0.80 g)、ジオキサン(100 ml)、メタノール(10
ml)及び 10%パラジウム炭素(0.16 g)からなる混合物に 40℃で水素添加
し、6 時間攪拌した。反応液を濾過し、濾液を減圧で濃縮した。残渣をシリカゲ
ルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒：メタノール/クロロホルム=1/9)で
25 精製し、エタノールから再結晶して目的物を 0.40 g 得た。

融点 216~220℃

実施例 7 0

3, 4-ジフェニル-2-フランカルボン酸 2-(4-メトキシ-3-メチルス
ルホニルアミノベンゾイル)ヒドラジドの製造：

実施例 41 の化合物 (0.85 g)、トリエチルアミン (0.41 ml) 及びジオキサン (30 ml) からなる混合物に、0℃でメチルスルホニルクロリド (0.28 ml) を加えた後、25℃に昇温して終夜攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、水洗した後、 MgSO_4 で乾燥し、溶媒を減圧で留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒：クロロホルム) で精製して目的物を 0.95 g 得た。融点 180～182℃ (酢酸エチル／ヘキサンから再結晶)

実施例 7 1

3, 4-ジフェニル-2-フランカルボン酸 2-(4-ヒドロキシ-3-メチルスルホニルアミノベンゾイル)ヒドラジドの製造：

- 10 実施例 70 の化合物 (0.86 g) のジクロロメタン (10 ml) 溶液に 0℃で三臭化ホウ素 (1 M ジクロロメタン溶液；5.10 ml) を加え 25℃で 3 時間攪拌した。2 M 水酸化ナトリウム水溶液を加え 0.3 時間攪拌した後、2 M 塩酸、クロロホルムを加えた。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、 MgSO_4 で乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒：0→15 % メタノール／クロロホルムのグラジエント) で精製し、イソプロピルアルコールから再結晶して目的物を 0.29 g 得た。融点 230～231℃

実施例 7 2

3, 4-ジフェニル-2-フランカルボン酸 2-(3-アセチルアミノ-4-ヒドロキシベンゾイル)ヒドラジドの製造：

- 20 実施例 42 の化合物 (0.83 g)、エチルジイソプロピルアミン (1.05 ml) 及びジオキサン (10 ml) からなる混合物に、0℃でアセチルクロリド (0.17 ml) を加えた後、25℃に昇温して 9 日間攪拌した。溶媒を減圧で留去し、残渣を酢酸エチルで希釈し、1 M 塩酸、飽和食塩水で洗浄した後、有機層を MgSO_4 で乾燥し、溶媒を減圧で留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒：クロロホルム) で精製し酢酸エチル／ヘキサンから再結晶して目的物を 0.25 g 得た。融点 233～235℃

実施例 7 3

3, 4-ジフェニル-2-フランカルボン酸 2-(4-メトキシ-3-メチルスルファモイルベンゾイル)ヒドラジドの製造：

参考例 3 2 の化合物 (0.56 g)、4-メトキシ-3-(N-メチルスルファモイル)安息香酸(参考例 6 7 の化合物) (0.49 g)を用い、実施例 2 4 と同様に反応・処理して目的物を 0.50 g 得た。融点 239~241℃(酢酸エチル/ヘキサンから再結晶)

5 実施例 7 4

3, 4-ジフェニル-2-フランカルボン酸 2-(4-ヒドロキシ-3-メチルスルファモイルベンゾイル)ヒドラジドの製造:

実施例 7 3 の化合物 (0.40 g) のジクロロメタン (10 ml) 溶液に 0℃ で三臭化ホウ素 (1M ジクロロメタン溶液; 2.37 ml) を加え 25℃ で 3 時間攪拌した。2M 水酸化ナトリウム水溶液を加え 0.3 時間攪拌した後、2M 塩酸、クロロホルムを加えた。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、MgSO₄ で乾燥し、溶媒を減圧で留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒: 0→15%メタノール/クロロホルムのグラジエント)で精製し、メタノール/酢酸エチルから再結晶して目的物を 0.29 g 得た。融点 119~120℃

15 実施例 7 5~7 8

参考例 3 2 の化合物と適切な 4-メトキシ安息香酸誘導体を用い、実施例 2 4 と同様に反応・処理して以下の化合物を得た。

3, 4-ジフェニル-2-フランカルボン酸 2-(3, 4-ジメトキシベンゾイル)ヒドラジド 融点 181~184℃(メタノール/クロロホルムから再結晶) (実施例 7 5)、

3, 4-ジフェニル-2-フランカルボン酸 2-(2, 4-ジメトキシベンゾイル)ヒドラジド 融点 240~242℃(メタノール/クロロホルムから再結晶) (実施例 7 6)、

3, 4-ジフェニル-2-フランカルボン酸 2-(3, 5-ジクロロ-4-メトキシベンゾイル)ヒドラジド 融点 229~230℃(酢酸エチル/ヘキサンから再結晶) (実施例 7 7)、

3, 4-ジフェニル-2-フランカルボン酸 2-(4-メトキシ-3-フェニルベンゾイル)ヒドラジド (実施例 7 8)

実施例 7 9~8 2

実施例 7 4 における実施例 7 3 の化合物の代わりに実施例 7 5、7 6、7 7 又は 7 8 の化合物を用い、実施例 7 4 と同様に反応・処理して以下の化合物を得た。

3, 4-ジフェニル-2-フランカルボン酸 2-(3, 4-ジヒドロキシベンゾイル)ヒドラジド 融点 242~244℃(イソプロピルアルコールから再結
5 晶)(実施例 7 9)、

3, 4-ジフェニル-2-フランカルボン酸 2-(2, 4-ジヒドロキシベンゾイル)ヒドラジド 融点 285~288℃(メタノールから再結晶)(実施例 8 0)、

3, 4-ジフェニル-2-フランカルボン酸 2-(3, 5-ジクロロ-4-ヒドロキシベンゾイル)ヒドラジド 融点 261~263℃(エタノールから再結
10 晶)(実施例 8 1)、

3, 4-ジフェニル-2-フランカルボン酸 2-(4-ヒドロキシ-3-フェニルベンゾイル)ヒドラジド 融点 217~218℃(イソプロピルアルコールから再結晶)(実施例 8 2)

実施例 8 3

15 3, 4-ジフェニル-2-フランカルボン酸 2-(3-tert-ブチル-4-ヒドロキシベンゾイル)ヒドラジドの製造:

参考例 3 2 の化合物(0.28 g)、3-tert-ブチル-4-ヒドロキシ安息香酸(0.19 g)、PyBOP 試薬(0.52 g)及び DMF(10 ml)からなる混合物に 0℃で、トリエチルアミン(0.28 ml)を滴下し、25℃で終夜攪拌した。反
20 応液に水を加えた後、酢酸エチルで希釈し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、MgSO₄で乾燥後、溶媒を減圧で留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒: 0→50%酢酸エチル/ヘキサンのグラジエント)で精製して目的物を 0.08 g 得た。融点 244~247℃(酢酸エチル/ヘキサンから再結晶)

実施例 8 4

25 3, 4-ビス(4-メトキシフェニル)-2-フランカルボン酸(3-フロイル)ヒドラジドの製造:

参考例 3 4 の化合物(1.29 g)、3-フランカルボン酸ヒドラジド(参考例 5.1 の化合物)(0.80 g)、BOP 試薬(2.65 g)及び DMF(10 ml)からなる混合物に 0℃で、トリエチルアミン(1.67 ml)を滴下し、25℃で終夜攪拌し

た。反応液に水を加えた後、酢酸エチルで希釈し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、 MgSO_4 で乾燥後、溶媒を減圧で留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒：メタノール/クロロホルム=1/9)で精製して目的物を1.27 g得た。融点100~102℃(酢酸エチル/ヘキサンから再結晶)

5 実施例85~90

実施例84における参考例34の化合物の代わりに適切な2-フランカルボン酸化合物を用い、実施例84と同様に反応・処理して以下の化合物を得た。

- 5-ブromo-3,4-ジフェニル-2-フランカルボン酸(3-フロイル)ヒドラジド 融点110~115℃(酢酸エチル/ヘキサンから再結晶)(実施例85)、
- 10 5-メトキシ-3,4-ジフェニル-2-フランカルボン酸(3-フロイル)ヒドラジド 融点189~191℃(酢酸エチル/ヘキサンから再結晶)(実施例86)、
- 3,4,5-トリフェニル-2-フランカルボン酸(3-フロイル)ヒドラジド 融点210~212℃(酢酸エチルから再結晶)(実施例87)、
- 15 5-ブromo-3-フェニル-2-フランカルボン酸(3-フロイル)ヒドラジド 融点190~191℃(酢酸エチル/ジイソプロピルエーテルから再結晶)(実施例88)、
- 3,5-ジフェニル-2-フランカルボン酸(3-フロイル)ヒドラジド 融点213~214℃(エタノールから再結晶)(実施例89)、
- 20 3-(2-フリル)-2-フランカルボン酸(3-フロイル)ヒドラジド 融点210~213℃(エタノールから再結晶)(実施例90)

実施例91

3,4-ビス(4-メチルフェニル)-2-フランカルボン酸(3-フロイル)ヒドラジドの製造:

- 25 参考例35の化合物(0.10 g)、参考例51の化合物(0.042 g)、BOP試薬(0.15 g)及びDMF(10 ml)からなる混合物に0℃で、トリエチルアミン(0.096 ml)を滴下し、25℃で終夜攪拌した。反応液に水を加えた後、析出結晶を濾取しシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒：メタノール/ク

ロロホルム＝1／9)で精製して目的物を0.05 g得た。融点180～181℃(エタノールから再結晶)

実施例 9 2

3, 4-ビス(4-ヒドロキシフェニル)-2-フランカルボン酸(3-フロイ
5 ル)ヒドラジドの製造:

実施例 8 4の化合物(0.86 g)のジクロロメタン(5 ml)溶液に0℃で、三臭
化ホウ素(1M ジクロロメタン溶液; 12.00 ml)を滴下し、25℃で終夜攪
拌した。反応液に水を加え析出結晶を濾取した後、シリカゲルカラムクロマトグ
ラフィー(溶出溶媒: メタノール/クロロホルム＝1／9)で精製して目的物を0.
10 40 g得た。融点168～172℃(酢酸エチルから再結晶)

実施例 9 3

5-ヒドロキシ-3, 4-ジフェニル-2-フランカルボン酸(3-フロイル)
ヒドラジドの製造:

実施例 8 6の化合物(0.44 g)、三臭化ホウ素(1M ジクロロメタン溶液;
15 3.27 ml)とジクロロメタン(5 ml)を用い、実施例 3 2と同様に反応・処理
し、生成物を酢酸エチル/ヘキサンから再結晶して目的物0.13 gを得た。融点
195～198℃

実施例 9 4

3, 4-ジフェニル-2-フランカルボン酸2-(4-アセトキシ-3-シアノ
20 ベンゾイル)ヒドラジドの製造:

実施例 1 8の化合物(0.42 g)、4-ジメチルアミノピリジン(0.013 g)、
トリエチルアミン(0.17 ml)及びジクロロメタン(5 ml)からなる混合物に
0℃で、アセチルクロリド(0.080 ml)を加え同温で0.5時間攪拌した。反
応液を酢酸エチルで希釈し、水洗し、MgSO₄で乾燥後、溶媒を減圧で留去した。
25 残渣を酢酸エチル/ヘキサンから再結晶して目的物0.26 gを得た。融点131
～133℃

実施例 9 5

3, 4-ジフェニル-2-フランカルボン酸2-(4-ベンゾイルオキシ-3-
シアノベンゾイル)ヒドラジドの製造:

実施例 9 4 におけるアセチルクロリドの代わりにベンゾイルクロリド(0.38 ml)を用い、実施例 9 4 と同様に反応・処理し、生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒: 0%→50%酢酸エチル/ヘキサンのグラジエント)で精製して目的物 1.10 g を得た。融点 163~167℃(酢酸エチル/ヘキサンから再結晶)

実施例 9 6

3, 4-ジフェニル-2-フランカルボン酸 2-(3-シアノ-4-ピバロイルオキシベンゾイル)ヒドラジドの製造:

実施例 9 4 におけるアセチルクロリドの代わりにピバロイルクロリド(0.41 ml)を用い、実施例 9 4 と同様に反応・処理し、生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒: 0%→70%酢酸エチル/ヘキサンのグラジエント)で精製して目的物 0.93 g を得た。融点 152~154℃(酢酸エチル/ヘキサンから再結晶)

実施例 9 7

15 3, 4-ジフェニル-2-フランカルボン酸 2-[4-(2-ヒドロキシエトキシ)-3-シアノベンゾイル] ヒドラジドの製造:

実施例 1 8 の化合物(0.42 g)、炭酸エチレン(ethylene carbonate)(0.088 g)、ヨウ化テトラエチルアンモニウム(0.026 g)及びDMF(10 ml)からなる混合物を 100℃で 2 時間攪拌した。溶媒を減圧で留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒: 50%→90%酢酸エチル/ヘキサンのグラジエント)で精製して目的物 0.26 g を得た。HPLC 保持時間: 6.31 分

実施例 9 8

25 4-フェニル-3-[3-(2, 3, 5, 6-テトラメチルベンジルオキシ)フェニル]-2-フランカルボン酸 2-(3-シアノ-4-ヒドロキシベンゾイル)ヒドラジドの製造:

3-[3-(2, 3, 5, 6-テトラメチルベンジルオキシ)フェニル]-4-フェニル-2-フランカルボン酸ヒドラジド(参考例 6 9 の化合物; 0.21 g)と

参考例 6 3 の化合物 (0.19 g) とを用い、実施例 5 3 と同様に反応・処理して目的物を 0.08 g 得た。融点 207~209℃ (酢酸エチル/ヘキサンから再結晶)

¹H-NMR (DMSO-d₆, δ): 2.08 (s, 6H), 2.16 (s, 6H), 4.87 (s, 2H), 6.83-6.90 (m, 2H), 6.90-7.00 (m, 2H), 7.09 (d, J=8.9Hz, 1H), 7.13-7.19 (m, 2H),
 5 7.25 (d, J=8.6Hz, 1H), 7.25-7.35 (m, 3H), 7.99 (dd, J=2.0, 8.9Hz, 1H),
 8.12 (d, J=2.0Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 10.36 (s, 2H), 11.86 (brs, 1H)

実施例 9 9

3-フェニル-4-[3-(2, 3, 5, 6-テトラメチルベンジルオキシ)フェニル]-2-フランカルボン酸 2-(3-シアノ-4-ヒドロキシベンゾイル)

10 ヒドラジドの製造:

3-フェニル-4-[3-(2, 3, 5, 6-テトラメチルベンジルオキシ)フェニル]-2-フランカルボン酸ヒドラジド (参考例 6 9 の化合物; 0.08 g) と参考例 6 3 の化合物 (0.07 g) とを用い、実施例 5 3 と同様に反応・処理して目的物を 0.045 g 得た。融点 242~247℃ (酢酸エチルから再結晶)

15 ¹H-NMR (DMSO-d₆, δ): 2.08 (s, 6H), 2.18 (s, 6H), 4.77 (s, 2H), 6.72 (s, 1H), 6.78 (d, J=7.7Hz, 1H), 6.88-6.92 (m, 1H), 6.96 (s, 1H), 7.09 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.19 (d, J=7.9Hz, 1H), 7.22-7.36 (m, 5H), 7.45-7.49 (m, 1H), 7.95 (d, J=1.8Hz, 1H), 7.99 (dd, J=2.2, 8.8Hz, 1H), 8.12 (d, J=2.2Hz, 1H), 8.28 (s, 1H), 10.33 (s, 1H), 10.37 (s, 1H), 11.85 (brs, 1H)

20 実施例 1 0 0

4-フェニル-3-[3-(2, 3, 5, 6-テトラメチルベンジルオキシ)フェニル]-2-フランカルボン酸 2-(4-ヒドロキシ-3-ニトロベンゾイル)ヒドラジドの製造:

4-フェニル-3-[3-(2, 3, 5, 6-テトラメチルベンジルオキシ)フェニル]-2-フランカルボン酸ヒドラジド (1.00 g) と参考例 6 4 の化合物 (0.84 g) とを用い、実施例 5 3 と同様に反応・処理して目的物を 0.08 g 得た。融点 130~132℃ (アセトニトリルから再結晶)

¹H-NMR (DMSO-d₆, δ): 2.08 (s, 6H), 2.16 (s, 6H), 4.88 (s, 2H), 6.85-6.91 (m, 2H), 6.93-7.00 (m, 2H), 7.14-7.32 (m, 7H), 8.04 (dd, J=2.0, 8.7Hz,

1H), 8.21 (s, 1H), 8.44 (d, J=2.0Hz, 1H), 10.40 (s, 1H), 10.52 (s, 1H),
11.75 (brs, 1H)

実施例 101

3-(3-ベンジルオキシフェニル)-2-フランカルボン酸2-(4-ヒドロキ
5 シー3-ニトロベンゾイル)ヒドラジドの製造:

参考例20の化合物(0.80g)と参考例64の化合物(0.91g)とを用い、
実施例53と同様に反応・処理して目的物を0.80g得た。融点171~17
3℃(クロロホルムから再結晶)

¹H-NMR (DMSO-d₆, δ): 5.11 (s, 2H), 6.95-7.02 (m, 2H), 7.23 (d, J=8.7Hz,
10 1H), 7.26-7.50 (m, 9H), 7.95 (d, J=1.8Hz, 1H), 8.06 (dd, J=2.2, 8.7Hz,
1H), 8.46 (d, J=2.2Hz, 1H), 10.39 (s, 1H), 10.54 (s, 1H), 11.75 (brs, 1H)

実施例 102

3-[3-(4-ピリジルメチルオキシ)フェニル]-2-フランカルボン酸2
-(3-シアノー4-ヒドロキシベンゾイル)ヒドラジドの製造:

15 3-[3-(4-ピリジルメチルオキシ)フェニル]-2-フランカルボン酸ヒ
ドラジド(参考例70の化合物; 0.77g)、参考例63の化合物(0.82g)及
びDMF(4ml)からなる混合物を70℃で終夜攪拌した。反応液を酢酸エチル
で希釈し、水洗した後、析出した結晶を濾取した。この結晶を30%メタノール
性塩化水素に溶解し、溶媒を減圧留去後、残渣にアセトンを加えた。生成した固
20 体を濾取しエタノールで洗浄して目的物の塩酸塩を0.40g得た。HPLC保持
時間: 1.50分

¹H-NMR (DMSO-d₆, δ): 5.46 (s, 2H), 6.99 (d, J=1.7Hz, 1H), 7.00-7.05 (m,
1H), 7.16 (d, J=8.7Hz, 1H), 7.30-7.40 (m, 2H), 7.53 (s, 1H), 7.94-8.00 (m,
3H), 8.03 (dd, J=2.0, 8.7Hz, 1H), 8.16 (d, J=2.0Hz, 1H), 8.84 (d, J=6.4Hz,
25 2H), 10.38 (s, 1H), 10.41 (s, 1H), 11.97 (brs, 1H)

実施例 103~109

対応するヒドラジド化合物を用い、実施例1(b)と同様に反応・処理して以下の
化合物を得た。

3-(3-ベンゾイルアミノフェニル)-2-フランカルボン酸2-(3-シアノ-4-ヒドロキシベンゾイル)ヒドラジド HPLC保持時間: 3.79分(実施例103)、

3-[3-(N-アセチル-N-ベンジルアミノ)フェニル]-2-フランカルボン酸2-(3-シアノ-4-ヒドロキシベンゾイル)ヒドラジド 融点221~222℃(エタノール/酢酸エチルから再結晶)(実施例104)、

3-(3-アセチルアミノフェニル)-2-フランカルボン酸2-(3-シアノ-4-ヒドロキシベンゾイル)ヒドラジド(参考例71の化合物) HPLC保持時間: 2.13分(実施例105)、

10 3-(3-ベンジルオキシカルボニルアミノフェニル)-2-フランカルボン酸2-(3-シアノ-4-ヒドロキシベンゾイル)ヒドラジド 融点179~181℃(エタノールから再結晶)(実施例106)、

3-(3-ブトキシフェニル)-2-フランカルボン酸2-(3-シアノ-4-ヒドロキシベンゾイル)ヒドラジド 融点186~188℃(エタノールから再結晶)(実施例107)、

3-[3-(2-ヒドロキシ-2-フェニルエトキシ)フェニル]-2-フランカルボン酸2-(3-シアノ-4-ヒドロキシベンゾイル)ヒドラジド HPLC保持時間: 4.32分(実施例108)、

3,4-ビス[3-(2,3,5,6-テトラメチルベンジルオキシ)フェニル]-2-フランカルボン酸2-(3-シアノ-4-ヒドロキシベンゾイル)ヒドラジド 融点(酢酸エチル/ジイソプロピルエーテルから再結晶)(実施例109)
実施例110

3-(3-アミノフェニル)-2-フランカルボン酸2-(3-シアノ-4-ヒドロキシベンゾイル)ヒドラジドの製造:

25 実施例106の化合物(0.50g)、エタノール(30ml)、メタノール(30ml)及び5%パラジウム炭素(0.05g)からなる混合物に、25℃で6時間攪拌しながら水素添加した。触媒を濾去し、濾液を減圧で濃縮した。残渣を10%炭酸ナトリウム水溶液に溶解し、酢酸で酸性とした。析出結晶をシリカゲルカラム

クロマトグラフィー(溶出溶媒：メタノール／クロロホルム＝1／9)で精製して目的物を0.09 g得た。HPLC保持時間：1.42分

実施例 1 1 1

- 3-(4-ピリジル)-2-フランカルボン酸2-(3-シアノ-4-ヒドロキシ
5 ベンゾイル)ヒドラジドの製造：

実施例6における参考例23の化合物の代わりに3-(4-ピリジル)-2-フランカルボン酸ヒドラジド(参考例14に記載の方法に準じて4-ピリジルボロン酸から製造)を用い、実施例6と同様に反応・処理して目的物を得た。融点280℃(メタノールから再結晶)

10 実施例 1 1 2～1 1 4

対応するヒドラジド化合物を用い、実施例20と同様に反応・処理して以下の化合物を得た。

- 3-(4-ピリジル)-2-フランカルボン酸2-(4-ヒドロキシ-3-ニトロ
ベンゾイル)ヒドラジド 融点237℃(メタノールから再結晶)(実施例112)、
15 3-[4-(2, 3, 5, 6-テトラメチルベンジルオキシ)フェニル]-2-
フランカルボン酸2-(4-ヒドロキシ-3-ニトロベンゾイル)ヒドラジド 融
点203～204℃(酢酸エチル／アセトニトリルから再結晶)(実施例113)、
3, 4-ビス[3-(2, 3, 5, 6-テトラメチルベンジルオキシ)フェニ
ル]-2-フランカルボン酸2-(4-ヒドロキシ-3-ニトロベンゾイル)ヒド
20 ラジド 融点174～175℃(メタノールから再結晶)(実施例114)

実施例 1 1 5

3, 4-ビス(3-ベンジルオキシフェニル)-2-フランカルボン酸2-(3-
シアノ-4-ヒドロキシベンゾイル)ヒドラジドの製造：

- 実施例1(a)における参考例4の化合物の代わりに参考例75の化合物を用い、
25 実施例1(a)と同様に反応・処理して目的物を得た。融点171～174℃(酢酸
エチル／ヘキサンから再結晶)

実施例 1 1 6

3, 4-ジフェニル-2-フランカルボン酸2-(4-アセトキシ-3-ニトロ
ベンゾイル)ヒドラジドの製造：

実施例 9 4 における実施例 1 8 の化合物の代わりに、実施例 1 9 の化合物を用い、実施例 9 4 と同様に反応・処理して目的物を得た。HPLC 保持時間：1 5. 1 5 分

実施例 1 1 7 ~ 1 1 8

- 5 実施例 3 1 における 3-フルオロ-4-メトキシ安息香酸の代わりに適切な 4-メトキシ安息香酸誘導体を用い、実施例 3 1 と同様に反応・処理して以下の化合物を得た。

3, 4-ジフェニル-2-フランカルボン酸 2-(3-シアノ-4-メトキシベンゾイル)ヒドラジド 融点 2 2 0 ~ 2 2 5 °C (エタノールから再結晶) (実施例 1 1 7)、

3, 4-ジフェニル-2-フランカルボン酸 2-(4-メトキシ-3-ニトロベンゾイル)ヒドラジド 融点 1 5 0 ~ 1 5 8 °C (DMF/水から再結晶) (実施例 1 1 8)

実施例 1 1 9

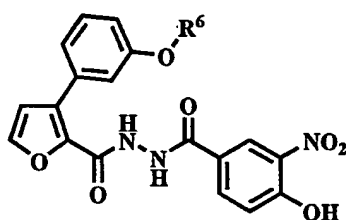
- 15 3-[3-(2-メチルベンジルオキシ)フェニル]-2-フランカルボン酸 2-(4-ヒドロキシ-3-ニトロベンゾイル)ヒドラジドの製造：

参考例 8 1 の化合物を用い、実施例 2 0 と同様に反応・処理して目的物を得た。

実施例 1 2 0 ~ 1 3 4

- 20 参考例 8 1 において 2-メチルベンジルクロリドの代わりに適当なハロゲン化アリール誘導体を用いて参考例 8 1 と同様に反応・処理して得られた各種ヒドラジド誘導体を用い、実施例 1 1 9 と同様に反応・処理して第 5 表に示す化合物を得た。

第5表



実施例	R ⁶	実施例	R ⁶	実施例	R ⁶
1 2 0		1 2 5		1 3 0	
1 2 1		1 2 6		1 3 1	
1 2 2		1 2 7		1 3 2	
1 2 3		1 2 8		1 3 3	
1 2 4		1 2 9		1 3 4	

実施例 1 3 5

- 5 3- [3- (2-メチルベンジルオキシ) フェニル] -2-フランカルボン酸
2- (3-シアノ-4-ヒドロキシベンゾイル) ヒドラジドの製造:

参考例 8 1 の化合物を用いて、実施例 1 (b) と同様に反応・処理して目的物を得た。

実施例 1 3 6

- 10 3- [3- (4-メチルスルホニルベンジルオキシ) フェニル] -2-フラン
カルボン酸 2- (3-シアノ-4-ヒドロキシベンゾイル) ヒドラジドの製造:

参考例 8 1 において 2-メチルベンジルクロリドの代わりに 4-メチルスルホニルベンジルブロミドを用いて参考例 8 1 と同様に反応・処理して得られたヒドラジド誘導体を用い、実施例 1 1 9 と同様に反応・処理して目的物を得た。

15 実施例 1 3 7

3-[3-(3-メチルスルホニルアミノベンジルオキシ)フェニル]-2-
フランカルボン酸 2-(4-ヒドロキシ-3-ニトロベンゾイル)ヒドラジドの
製造:

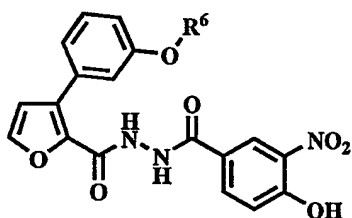
実施例 119 における 3-〔3-(2-メチルベンジルオキシ)フェニル]-
5 2-フランカルボン酸ヒドラジドの代わりに参考例 82 の化合物を用い、実施例
119 と同様に反応・処理して目的物を得た。

実施例 138~141

参考例 8 2 において 3-ニトロベンジルブロミドの代わりに適当なハロゲン化ニトロベンジル誘導体を用いて参考例 8 2 と同様に反応・処理して得られた各種

10 ヒドラジド誘導体を用い、実施例 1 1 9 と同様に反応・処理して第 6 表に示す化合物を得た。

第 6 表



実施例	R ⁶	実施例	R ⁶
1 3 8		1 4 0	
1 3 9		1 4 1	

15 实施例 142

3-(4-ブチルフェニル)-2-フランカルボン酸2-(4-ヒドロキシ-3-ニトロベンゾイル)ヒドラジドの製造:

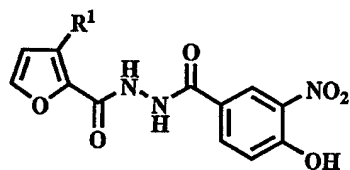
参考例 14 においてフェニルボロン酸の代わりに 4-ブチルフェニルボロン酸を用いて参考例 14 と同様に反応・処理して得られた 3-(4-ブチルフェニル)-2-フランカルボン酸ヒドラジド (1.62 g)、4-アセトキシ-3-ニ

トロ安息香酸（参考例 80 の化合物、1.66 g）、WSC（1.50 g）、DMF（25 ml）を用い、25℃で2時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈した後、水、20%クエン酸水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、有機層をMgSO₄で乾燥後、溶媒を減圧で留去した。残渣をエタノール（15 ml）に溶解させた後、25℃で2M水酸化ナトリウム水溶液（16 ml）を加え2時間攪拌した。反応液を塩酸水で中和し酢酸エチルで抽出した後、有機層をMgSO₄で乾燥後、溶媒を減圧で留去した。残渣をアセトニトリルで再結晶し目的物を1.80 g得た。

実施例 143～163

- 10 参考例 14 において適当なボロン酸誘導体を用いて参考例 14 と同様に反応・処理して得られた各種ヒドラジド誘導体を用い、実施例 142 と同様に反応・処理して第7表に示す化合物を得た。

第7表



実施例	R ¹
143	Ph
144	3-OH-Ph
145	3-CH ₃ -Ph
146	4-CH ₃ -Ph
147	2-CH ₃ -Ph
148	2-CH ₃ O-Ph
149	4-CH ₃ O-Ph
150	3, 4-(CH ₃) ₂ -Ph
151	3, 4, 5-(CH ₃) ₃ -Ph
152	3-CH(CH ₃) ₂ -Ph
153	4-CH(CH ₃) ₂ -Ph
154	4-F-Ph
155	4-CH ₃ CO-Ph
156	4-CH ₃ CH ₂ -Ph
157	2-CH ₃ -4-CH ₃ O-Ph
158	4-CH ₃ (CH ₂) ₄ CH ₂ -Ph
159	4-CH ₃ CH ₂ (CH ₂) ₃ O-Ph
160	4-CH ₃ CH ₂ CH ₂ -Ph
161	4-CH ₃ CH ₂ (CH ₂) ₂ O-Ph
162	4-CH ₃ CH ₂ (CH ₂) ₃ -Ph
163	4-CH ₃ CH ₂ CH ₂ O-Ph

実施例164

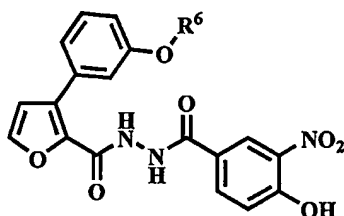
- 5 3-[3-(2-メトキシ-5-ピリジルメチルオキシ)フェニル]-2-フランカルボン酸2-(4-ヒドロキシ-3-ニトロベンゾイル)ヒドラジドの製造:

参考例 83 の化合物を用い、参考例 20 と同様の反応・処理を行い目的物を得た。

実施例 165～171

相当するピリジルメチル誘導体を用いて合成したヒドラジド誘導体を用いて実施例 142 と同様に反応・処理して第 8 表に示す目的物を得た。

第 8 表



実施例	R ⁶	実施例	R ⁶	実施例	R ⁶
165		168		171	
166		169			
167		170			

10 実施例 172

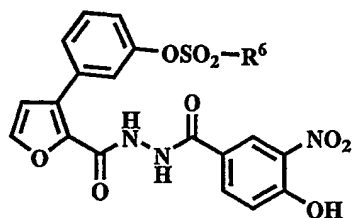
3- (3-メタンスルホニルオキシフェニル) -2-フランカルボン酸 2- (4-ヒドロキシ-3-ニトロベンゾイル) ヒドラジドの製造：

参考例 84 の化合物を用い、参考例 20 と同様の反応・処理を行い目的物を得た。

15 実施例 173～174

参考例 84 においてスルホニルクロリド誘導体を用いて合成したヒドラジド誘導体を用い、実施例 20 と同様に反応・処理して第 9 表に示す目的物を得た。

第9表

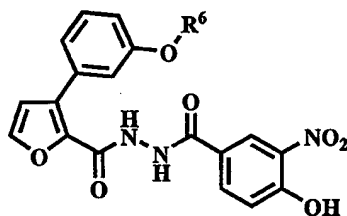


実施例	R ⁶	実施例	R ⁶
173	Ph	174	Bn

実施例175～187

- 5 参考例81において2-メチルベンジルクロリドの代わりに適当なハロゲン化物を用いて参考例81と同様に反応・処理して得られた各種ヒドラジド誘導体を用い、実施例142と同様に反応・処理して第10表に示す化合物を得た。

第10表



実施例	R ⁶	実施例	R ⁶	実施例	R ⁶
175		180		185	
176		181		186	
177		182		187	
178		183			
179		184			

実施例188～192

参考例 2 4 において参考例 5 の化合物の代わりに参考例 7 7 (1) の化合物を用い、参考例 2 4 と同様の反応・処理を行って 3- (3-トリフルオロメチルスルホニルオキシ) -2-フランカルボン酸エチルを得た。この化合物及び各種ジンクブロミドあるいは各種ジンククロリドを用い、参考例 2 5 と同様に同様に反応・処理を行い得た各種ヒドラジン誘導体を用い、実施例 1 4 2 と同様に反応・処理を行って第 1 1 表に示す化合物を得た。

第 1 1 表

実施例	— (X) m — R ⁶	実施例	— (X) m — R ⁶
1 8 8		1 9 1	
1 8 9		1 9 2	
1 9 0			

10 実施例 1 9 3

3-フェニル-2-フランカルボン酸 2- (4-ヒドロキシ-3-トリフルオロメチルベンゾイル) ヒドラジドの製造：

参考例 8 5 の化合物及び参考例 1 4 の化合物を用い、実施例 1 4 2 と同様の反応・処理を行い目的物を得た。

15 実施例 1 9 4

3-フェニル-2-フランカルボン酸 2- (3-tert-ブチルオキシカルボニル-4-ヒドロキシベンゾイル) ヒドラジドの製造：

参考例 8 6 の化合物、参考例 1 4 の化合物を用い、実施例 1 4 2 と同様の反応・処理を行い目的物を得た。

20 実施例 1 9 5

3-フェニル-2-フランカルボン酸2-(3-カルボキシ-4-ヒドロキシベンゾイル)ヒドラジドの製造:

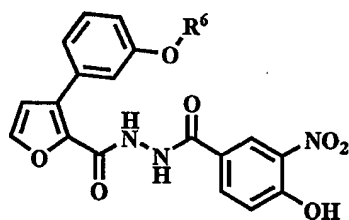
実施例194の化合物(0.2g)に4M酢酸エチル性塩酸を25℃で加え終夜攪拌した。溶媒を減圧で留去した後、残渣を酢酸エチル/ヘキサンから再結晶し

5 目的物を0.14gを得た。

実施例196~206

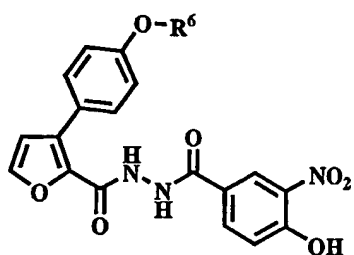
参考例2の化合物を参考例1と同様に反応・処理を行って得た3-(3-ヒドロキシフェニル)-2-フランカルボン酸エチル及び参考例87の化合物のいずれかと相当するハロゲン化物を用い、参考例81と同様の反応・処理を行い各種
10 ヒドラジド誘導体とした後、実施例142と同様の反応・処理を行い第12、13表に示す目的物を得た。

第12表



実施例	R ⁶	実施例	R ⁶	実施例	R ⁶
196		199		202	
197		200		203	
198		201		204	

第13表

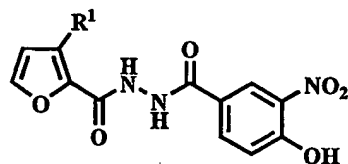


実施例	R ⁶	実施例	R ⁶
205		206	

実施例207～208

- 5 参考例14において適当なボロン酸誘導体を用いて参考例14と同様に反応・処理して得られた各種ヒドラジド誘導体を用い、実施例142と同様に反応・処理して第14表に示す化合物を得た。

第14表



実施例	R ¹	実施例	R ¹
207		208	

10

実施例209

3-(3-フェネチルオキシフェニル)-2-フランカルボン酸2-(4-ヒドロキシ-3-ニトロベンゾイル)ヒドラジドの製造:

参考例88の化合物を用い、実施例142と同様に反応・処理して目的物を得た。

実施例210

3-(4-ベンジルフェニル)-2-フランカルボン酸2-(4-ヒドロキシ-3-ニトロベンゾイル)ヒドラジドの製造:

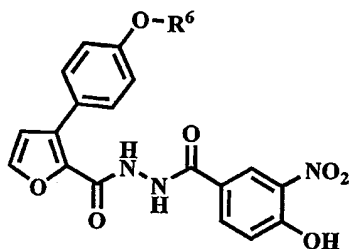
参考例 87 の化合物を用い、参考例 24 と同様の反応・処理を行って 3- (4-トリフルオロメチルスルホニルオキシ) -2-フランカルボン酸エチルを得た。この化合物及びベンジルジシクロプロミドを用い、参考例 25 と同様に同様に反応・処理を行い得た各種ヒドラジン誘導体を用い、実施例 142 と同様に反応・5 処理を行って目的物を得た。

実施例 211 ~ 216

3- (4-ヒドロキシフェニル) -2-フランカルボン酸エチル (参考例 87 の化合物) と相当するハロゲン化物を用い、参考例 81 と同様の反応・処理を行い各種ヒドラジド誘導体とした後、実施例 142 と同様の反応・処理を行い第 10 5 表に示す化合物を得た。

また、参考例 89、90 の化合物を用い、実施例 142 と同様に反応・処理して第 15 表に示す化合物を得た。

第 15 表



実施例	R ⁶	実施例	R ⁶	実施例	R ⁶
211		213		215	
212		214		216	

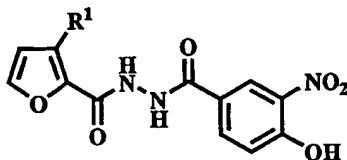
15

実施例 217 ~ 221

参考例 14 において適当なボロン酸誘導体を用いて参考例 14 と同様に反応・処理して得られた各種ヒドラジド誘導体を用い、実施例 142 と同様に反応・処理して第 16 表に示す化合物を得た。

20

第 16 表



実施例	R ¹	実施例	R ¹	実施例	R ¹
217		219		221	
218		220			

実施例 222

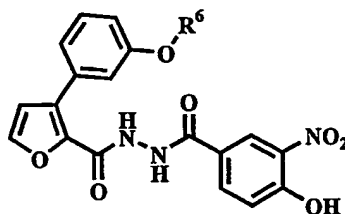
- 5 5-ブロモ-3-フェニル-2-フランカルボン酸 2-(4-ヒドロキシ-3-ニトロベンゾイル) ヒドラジドの製造:

参考例 55 の中で得られる 5-ブロモ-3-フェニル-2-フランカルボン酸エチルを用い参考例 10 (3) と同様に同様に反応・処理を行ってヒドラジン誘導体を得た後、実施例 142 と同様に反応・処理を行って目的物を得た。

10 実施例 223 ~ 224

3-(3-ヒドロキシフェニル)-2-フランカルボン酸エチル (参考例 77 (1) の化合物) と相当するハロゲン化物を用い、参考例 81 と同様の反応・処理を行い各種ヒドラジド誘導体とした後、実施例 142 と同様の反応・処理を行って第 17 表に示す化合物を得た。

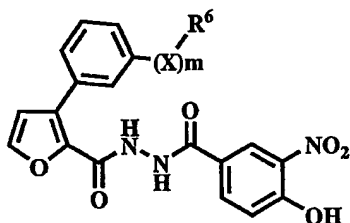
15 第 17 表



実施例	R ⁶	実施例	R ⁶
223		224	

実施例 225～238

3-(3-ヒドロキシフェニル)-2-フランカルボン酸エチル(参考例77(1)の化合物)を用い、参考例24と同様の反応・処理を行って3-(3-トリフルオロメチルスルホニルオキシ)-2-フランカルボン酸エチルを得た。この化合物及び各種ジメチルアミンあるいは各種ジメチルアミンを用い、参考例25と同様に同様に反応・処理を行い得た各種ヒドラジン誘導体を用い、実施例142と同様に反応・処理を行って第18表に示す化合物を得た。

第18表

実施例	-(X)m-R ⁶	実施例	-(X)m-R ⁶	実施例	-(X)m-R
225		230		235	
226		231		236	
227		232		237	
228		233		238	
229		234			

10 実施例 239～248

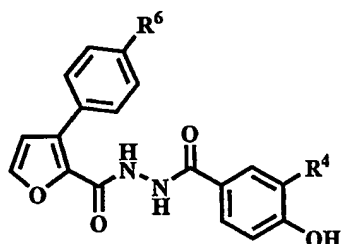
(1) 参考例14において適当なボロン酸誘導体を用いて参考例14と同様に反応・処理を行って各種ヒドラジド誘導体を得た。

(2) 4-ヒドロキシーフルオロ安息香酸及び4-ヒドロキシー-3-クロロ安息香酸を用い参考例80と同様の反応・処理を行って各種安息香酸誘導体を得た。

(3) (1)で得た各種ヒドラジド誘導体及び(2)で得た各種安息香酸誘導体あるいは4-アセトキシ-3-トリフルオロメチル安息香酸(参考例85の化合物)

を用い、実施例 1 4 2 と同様に反応・処理を行って第 1 9 表に示す化合物を得た。

第 1 9 表



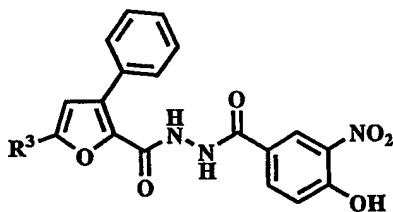
実施例	R ⁶	R ⁴
2 3 9	CH ₃	Cl
2 4 0	CH ₃	CF ₃
2 4 1	CH ₃ CH ₂ CH ₂	F
2 4 2	CH ₃ CH ₂ CH ₂	CF ₃
2 4 3	CH ₃ CH ₂ (CH ₂) ₃ O	F
2 4 4	CH ₃ CH ₂ (CH ₂) ₃ O	CF ₃
2 4 5	PhCH ₂ -O	NO ₂
2 4 6	PhCH ₂ -O	CF ₃

5

実施例 2 4 7 ~ 2 4 8

参考例 5 5 の中で得られる 5-ブロモ-3-フェニル-2-フランカルボン酸エチル及び各種ジンクプロミドあるいは各種ジンククロリドを用い、参考例 2 5 と同様に同様に反応・処理を行って得た各種ヒドラジン誘導体を用い、実施例 1 0 4 2 と同様に反応・処理を行って第 2 0 表に示す化合物を得た。

第 2 0 表



実施例	R ³	実施例	R ³
2 4 7		2 4 8	

実施例 1 1 9 ~ 2 4 8 の化合物の融点、HPLC による分析結果 [保持時間

(R t)]又はNMRスペクトルをそれぞれ第 2 1 表、第 2 2 表及び第 2 3 表に示す。

第21表

実施例	融点 (°C)	再結晶溶媒*	実施例	融点 (°C)	再結晶溶媒*
119	114~115	a	165	165~167	a
120	114~117	a	166	228~230	g
121	155~163	b	167	98~101	a
122	143~149	a	168	194~196	a
123	144~145	c	169	173~175	a
124	100~101	d	170	218~220	a
125	138~142	c	171	223~229	i
126	159~161	e	172	170~171	a
127	131~132	a	173	174~175	a
128	172~173	e	175	180~181	d
129	157~162	a	176	172~174	d
130	147~150	a	177	120~122	c
131	105~107	a	180	122~124	a
132	185~187	d	181	135~138	a
134	211~214	a	182	96~99	a
135	178~180	c	183	98~100	a
136	235~237	e	184	124~126	a
139	193~194	f	185	141~144	a
140	201~202	f	186	154~156	a
141	218~219	f	187	150~153	d
142	190~193	a	188	87~89	a
143	154~156	a	189	160~162	h
145	126~128	a	190	167~169	a
146	180~182	a	191	100~102	a
147	172~175	a	192	107~109	a
148	92~95	i	193	117~121	a
149	184~186	a	194	147~154	c
150	127~129	a	195	250~251	c
151	238~240	a	196	84~85	a
152	182~183	a	197	127~129	f
153	194~196	a	198	113~115	j
154	169~171	a	199	126~131	i
155	182~184	a	200	108~110	a
156	189~191	a	201	94~96	a
157	114~116	a	202	88~90	a
158	144~146	a	203	152~153	a
159	156~157	a	204	198~199	a
160	174~176	a	205	120~122	a
161	155~156	a	206	152~154	c
162	163~165	a	207	129~131	i
163	155~157	a	208	185~187	a
164	180~181	a	209	90~94	a

* aはアセトニトリル、bはエタノール／酢酸エチル、cは酢酸エチル／ヘキサン、dはエタノール、eは酢酸エチル、fは水／エタノール、gはメタノール／クロロホルム、hはメタノール／アセトニトリル、iは1M水酸化ナトリウム水溶液／1M塩酸、jはメタノール、kはエタノール／アセトニトリル／酢酸エチル

第21表 (つづき)

実施例	融点 (°C)	再結晶 溶媒*	実施例	融点 (°C)	再結晶 溶媒*
210	154~157	a	231	145~147	a
211	184~185	a	230	147~149	a
212	154~156	a	232	149~152	k
213	177~179	a	233	110~112	a
214	162~164	a	234	102~104	a
215	218~220	j	235	149~151	a
217	135~139	a	236	139~141	a
218	143~147	a	237	119~121	a
219	178~182	a	238	149~150	a
220	194~195	a	239	240~242	a
221	249~253	a	240	120~123	a
222	174~176	a	241	102~105	a
223	178~180	a	242	112~114	a
224	100~101	a	243	103~106	a
225	97~99	a	244	177~178	a
226	87~89	a	245	163~164	a
227	135~138	a	246	204~205	a
228	173~175	a	247	162~164	a
229	135~138	a	248	148~150	a

* aはアセトニトリル、bはエタノール／酢酸エチル、cは酢酸エチル／ヘキサン、dはエタノール、eは酢酸エチル、fは水／エタノール、gはメタノール／クロロホルム、hはメタノール／アセトニトリル、iは1M水酸化ナトリウム水溶液／1M塩酸、jはメタノール、kはエタノール／アセトニトリル／酢酸エチル

第22表

実施例	R t (分)	実施例	R t (分)	実施例	R t (分)
133	2.00	144	2.42	179	2.95
137	3.69	174	3.67		
138	3.63	178	2.44		

第23表

実施例	¹ H-NMR (DMSO-d ₆ , δ)
215	5.61 (s, 2H), 6.92-7.10 (m, 3H), 7.23 (d, J=8.6z, 1H), 7.50-7.60 (m, 2H), 7.62-7.66 (m, 3H), 7.92 (d, J=1.8Hz, 1H), 7.99-8.09 (m, 3H), 8.46 (d, J=2.0Hz, 1H), 10.33 (s, 1H), 10.50 (s, 1H), 11.74 (brs, 1H)

5

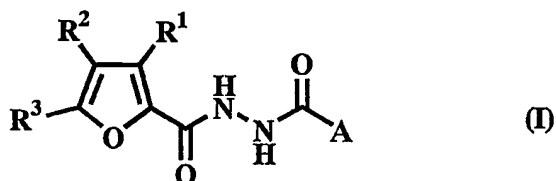
産業上の利用可能性

本発明の化合物(I)、そのプロドラッグ若しくはその生理的に許容される塩、又はその水和物若しくは溶媒和物は、強いグルカゴン受容体拮抗作用を有し、しかも毒性も低いので、グルカゴンが関与する症状及び疾患、例えば高血糖、耐糖能異常、インスリン抵抗性症候群、X症候群、1型糖尿病、2型糖尿病、高脂血症、高トリグリセライド血症、高リポ蛋白血症、高コレステロール血症、動脈硬化症、グルカゴノーマ、急性膵炎、心血管障害、高血圧、心肥大、消化管障害、肥満、肥満による糖尿病、糖尿病性合併症(白内障、網膜症、角膜症、神経障害、腎症等)等の症状及び疾患の予防及び／又は治療に適用することができる。

15

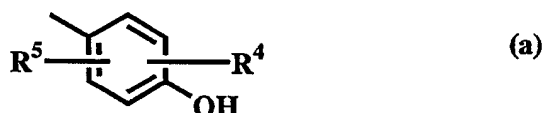
請求の範囲

1. 下記式(I)で表される2-フランカルボン酸ヒドラジド化合物、そのプロドラッグ若しくはその生理的に許容される塩又はその水和物若しくは溶媒和物。



5

〔式中、Aは、下記式(a)で表される基、又は置換されていてもよい2-フリル基以外のヘテロアリール基を意味し、



〔式中、R⁴及びR⁵の一方は、水素原子、ハロゲン原子、トリフルオロメチル基、
 10 ヒドロキシ基、C₁₋₆アルキル基、C₂₋₆アルケニル基、C₂₋₆アルキニル基、
 C₁₋₆アルコキシ基、トリフルオロメトキシ基、トリフルオロエトキシ基、C₁₋₂
 アルキルスルホニル基、シアノ基、ニトロ基、アミノ基、モノ若しくはジ置換ア
 ミノ基、C₁₋₆アルコキシカルボニルアミノ基、カルバモイル基、モノ若しくは
 ジ置換カルバモイル基、スルファモイル基、モノ若しくはジ置換スルファモイル
 15 基、C₁₋₆アルキルスルホニルアミノ基、アリール基、ヘテロアリール基、C₁₋₆
 アルコキシカルボニル基、アリールメチルオキシカルボニル基、カルボキシ基、
 5-テトラゾリル基、スルホ基(-SO₂OH)又はフルオロスルホニル基を意味し、
 R⁴及びR⁵の他方は、水素原子又はハロゲン原子を意味する。〕

R¹及びR²の一方は、基：-D-(X)_m-R⁶、アリール基又はヘテロアリール
 20 基を意味し、

R¹及びR²の他方は、基：-E-(Y)_n-R⁷、水素原子、ハロゲン原子、
 C₁₋₁₀アルキル基、C₃₋₇シクロアルキル基、C₂₋₁₀アルケニル基、C₂₋₁₀アル
 キニル基、アリール基又はヘテロアリール基を意味するが、アルキル基、アル
 ケニル基及びアルキニル基は、ハロゲン、ヒドロキシ(当該ヒドロキシはアシル化、

カルバメート化又はエーテル化されていてもよい)、ジ置換アミノ、アリール及びヘテロアリールから選択される1～3個の原子又は基で置換されていてもよく、

R^3 は、水素原子、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、アリール基、ヘテロアリール基又はアリール置換 C_{1-4} アルキル基を

5 意味し、

D及びEは、同一又は異なって、アリーレン (arylene) 基を意味し、

X及びYは、同一又は異なって、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、

$-OSO_2-$ 、 $-NR^8-$ 、 $-CO-$ 、 $-CH=CH-$ 、 $-C\equiv C-$ 、 $-CONH-$ 、 $-NHCO-$ 、 $-NHCOO-$ 、 $-OCH_2CONH-$ 又は $-OCH_2CO-$

10 を意味し、

R^6 及び R^7 は、同一又は異なって、 C_{1-10} アルキル基、 C_{2-10} アルケニル基、

C_{2-10} アルキニル基、 C_{3-7} シクロアルキル基、 C_{3-7} シクロアルキル C_{1-4} アルキル基、アリール基、ヘテロアリール基、アリール置換 C_{1-4} アルキル基、又はヘテロアリール置換 C_{1-4} アルキル基を意味するが、アリール置換 C_{1-4} アルキル

15 基又はヘテロアリール置換 C_{1-4} アルキル基におけるアルキル部分は、ヒドロキシで置換されていてもよく、

R^8 は水素原子又は C_{1-10} アルキルカルボニル基を意味し、

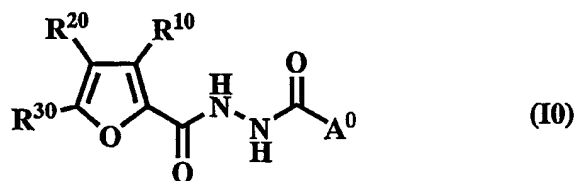
m及びnは、それぞれ独立して0又は1を意味する。

但し、上記アリール基、アリール部分、ヘテロアリール基、ヘテロアリール部分

20 及びアリーレン (arylene) 基は、ハロゲン、ヒドロキシ、 C_{1-6} アルキル、ヒドロキシ C_{1-3} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、トリフルオロエトキシ、シアノ、ニトロ、アミノ、モノ若しくはジ置換アミノ、カルバモイル、スルファモイル、 C_{1-6} アルキルスルホニル、 C_{1-3} アルキルスルホニルアミノ、 C_{1-3} アルキルカルボニルアミノ、メチレンジオキシ及び

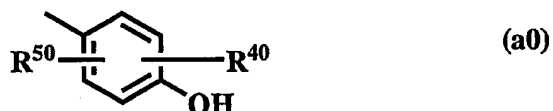
25 びアリール(当該アリールはハロゲン又はトリフルオロメチルで置換されていてもよい)から選択される1～4個の原子又は基で置換されていてもよい。]

2. 下記式(I 0)で表される2-フランカルボン酸ヒドラジド化合物、そのプロドラッグ若しくはその生理的に許容される塩又はその水和物若しくは溶媒和物。



〔式中、 A^0 は、下記式(a0)で表される基；又はハロゲン、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、トリフルオロエトキシ、シアノ、ニトロ又は C_{1-3} アルキルスルホニルで置換されていてもよい2-フリル基以外のヘテロアリール基を

5 意味し、



〔式中、 R^{40} は、水素原子、ハロゲン原子、トリフルオロメチル基、ヒドロキシ基、 C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{2-6} アルキニル基、 C_{1-6} アルコキシ基、トリフルオロメトキシ基、トリフルオロエトキシ基、 C_{1-2} アルキルス

10 ルホニル基、シアノ基、ニトロ基、アミノ基、モノ若しくはジ置換アミノ基、 C_{1-6} アルコキシカルボニルアミノ基、カルバモイル基、モノ若しくはジ置換カルバモイル基、スルファモイル基、モノ若しくはジ置換スルファモイル基、 C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ基、アリール基、ヘテロアリール基、 C_{1-6} アルコキシカルボニル基、アリールメチルオキシカルボニル基、カルボキシル基、5-テト

15 ラゾリル基、スルホ基($-SO_2OH$)又はフルオロスルホニル基を意味し、
 R^{50} は、水素原子又はハロゲン原子を意味する。〕

R^{10} 及び R^{20} の一方は、基： $-D^0-(X^0)m^0-R^{60}$ ；又は、ハロゲン、ヒドロキシ、ヒドロキシ C_{1-3} アルキル、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、トリフルオロエトキシ、シアノ、ニトロ、アミノ、ジ置換アミノ、カルバモイル、

20 スルファモイル、 C_{1-3} アルキルスルホニルアミノ及びメチレンジオキシから選択される1～4個の原子又は基で置換されていてもよいアリール基若しくはヘテロアリール基を意味し、

R^{10} 及び R^{20} の他方が、基： $-E^0-(Y^0)n^0-R^{70}$ ；水素原子；ハロゲン原子；ハロゲン、ヒドロキシ、 C_{1-6} アルキルカルボニルオキシ、アリールカルボニルオキシ、アリール置換 C_{1-4} アルキルカルボニルオキシ、 C_{1-6} アルキルアミノカルボニルオキシ、アリールアミノカルボニルオキシ、アリール置換 C_{1-4} ア

- ルキルアミノカルボニルオキシ、 C_{1-6} アルキルオキシ、アリール置換 C_{1-4} アルキルオキシ、ジ置換アミノ、アリール及びヘテロアリールから選択される1～3個の原子又は基で置換されていてもよい C_{1-10} アルキル基、 C_{2-10} アルケニル基若しくは C_{2-10} アルキニル基； C_{3-7} シクロアルキル基；又は、ハロゲン、ヒドロキシ、ヒドロキシ C_{1-3} アルキル、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、トリフルオロエトキシ、シアノ、ニトロ、アミノ、ジ置換アミノ、カルバモイル、スルファモイル、 C_{1-3} アルキルスルホニルアミノ及びメチレンジオキシから選択される1～4個の原子又は基で置換されていてもよいアリール基若しくはヘテロアリール基であり、
- 10 R^{30} は、水素原子；ハロゲン原子；ヒドロキシ基； C_{1-6} アルキル基； C_{1-6} アルコキシ基；ハロゲン、ヒドロキシ、 C_{1-6} アルキル、ヒドロキシ C_{1-3} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、トリフルオロエトキシ、シアノ、ニトロ、アミノ、モノ若しくはジ置換アミノ、カルバモイル、スルファモイル、 C_{1-6} アルキルスルホニル、 C_{1-3} アルキルスルホニルアミノ、
- 15 C_{1-3} アルキルカルボニルアミノ、メチレンジオキシ及びアリール(当該アリールはハロゲン又はトリフルオロメチルで置換されていてもよい)から選択される1～4個の原子又は基で置換されていてもよいアリール基若しくはヘテロアリール基；又はアリール部分がハロゲン、ヒドロキシ、 C_{1-6} アルキル、ヒドロキシ C_{1-3} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、
- 20 トリフルオロエトキシ、シアノ、ニトロ、アミノ、モノ若しくはジ置換アミノ、カルバモイル、スルファモイル、 C_{1-6} アルキルスルホニル、 C_{1-3} アルキルスルホニルアミノ、 C_{1-3} アルキルカルボニルアミノ、メチレンジオキシ及びアリール(当該アリールはハロゲン又はトリフルオロメチルで置換されていてもよい)から選択される1～4個の原子又は基で置換されていてもよいアリール置換 C_{1-4}
- 25 アルキル基を意味し、
- D^0 及び E^0 は、同一又は異なって、ハロゲン、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ及びトリフルオロエトキシから選択される1～3個の原子又は基で置換されていてもよいアリーレン (arylene) 基を意味し、

X^0 及び Y^0 は、同一又は異なって、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-OSO_2-$ 、 $-NR^{80}-$ 、 $-CO-$ 、 $-CH=CH-$ 、 $-C\equiv C-$ 、 $-CONH-$ 、 $-NHCO-$ 、 $-NHCOO-$ 、 $-OCH_2CONH-$ 又は $-OCH_2CO-$ を意味し、

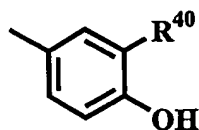
- 5 R^{60} 及び R^{70} は、同一又は異なって、 C_{1-10} アルキル基； C_{2-10} アルケニル基； C_{2-10} アルキニル基； C_{3-7} シクロアルキル基； C_{3-7} シクロアルキル C_{1-4} アルキル基；ハロゲン、ヒドロキシ、 C_{1-6} アルキル、ヒドロキシ C_{1-3} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、トリフルオロエトキシ、シアノ、ニトロ、アミノ、モノ若しくはジ置換アミノ、カルバモイル、
- 10 スルファモイル、 C_{1-6} アルキルスルホニル、 C_{1-3} アルキルスルホニルアミノ、 C_{1-3} アルキルカルボニルアミノ、メチレンジオキシ及びアリール(当該アリールはハロゲン又はトリフルオロメチルで置換されていてもよい)から選択される1～4個の原子又は基で置換されていてもよいアリール基若しくはヘテロアリール基；又は、アルキル部分はヒドロキシで置換されていてもよく、アリール部分及
- 15 びヘテロアリール部分は、ハロゲン、ヒドロキシ、 C_{1-6} アルキル、ヒドロキシ C_{1-3} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、トリフルオロエトキシ、シアノ、ニトロ、アミノ、モノ若しくはジ置換アミノ、カルバモイル、スルファモイル、 C_{1-6} アルキルスルホニル、 C_{1-3} アルキルスルホニルアミノ、 C_{1-3} アルキルカルボニルアミノ、メチレンジオキシ及びアリー
- 20 ル(当該アリールはハロゲン又はトリフルオロメチルで置換されていてもよい)から選択される1～4個の原子又は基で置換されていてもよいアリール置換 C_{1-4} アルキル基若しくはヘテロアリール置換 C_{1-4} アルキル基を意味し、

R^{80} は水素原子又は C_{1-10} アルキルカルボニル基を意味し、

m^0 及び n^0 は、それぞれ独立して0又は1を意味する。]

- 25 3. A^0 が式(a 0)で表される基である請求の範囲第2項記載の2-フランカルボン酸ヒドラジド化合物、そのプロドラッグ若しくはその生理的に許容される塩又はその水和物若しくは溶媒和物。

4. A^0 が下記式(b 0)で表される基であり、

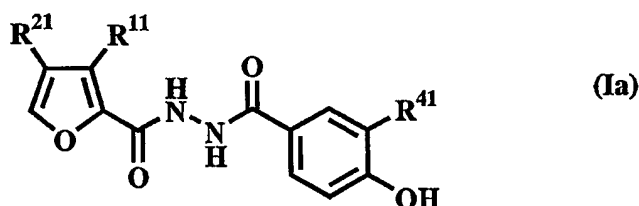


(b0)

- [式中、 R^{40} はハロゲン原子、トリフルオロメチル基、 C_{2-6} アルキニル基、トリフルオロメトキシ基、トリフルオロエトキシ基、 C_{1-2} アルキルスルホニル基、シアノ基、ニトロ基、 C_{1-4} アルコキシカルボニルアミノ基、カルバモイル基、
- 5 モノ若しくはジ置換カルバモイル基、スルファモイル基、モノ若しくはジ置換スルファモイル基、 C_{1-4} アルキルスルホニルアミノ基、 C_{1-4} アルコキシカルボニル基、アリアルメチルオキシカルボニル基、カルボキシル基、5-テトラゾリル基、スルホ基($-SO_2OH$)又はフルオロスルホニル基を意味する。]
- R^{10} 及び R^{20} の一方が基： $-D^0-(X^0)m^0-R^{60}$ ；又は、ハロゲン若しくはヒ
- 10 ドロキシで置換されていてもよいフェニル基若しくはインドリル基であり、
 R^{10} 及び R^{20} の他方が基： $-E^0-(Y^0)n^0-R^{70}$ 、水素原子、ハロゲン原子、
 C_{1-10} アルキル基、 C_{2-10} アルケニル基、 C_{2-10} アルキニル基、又はハロゲン
 若しくはヒドロキシで置換されていてもよいフェニル基であり、
 R^{30} が水素原子であり、
- 15 D^0 及び E^0 はいずれもフェニレン基であり、
 X^0 及び Y^0 が同一又は異なって、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-CH=CH-$ 、 $-OCH_2$
 $CONH-$ 又は $-OCH_2CO-$ であり、
 R^{60} 及び R^{70} が同一又は異なって、 C_{1-10} アルキル基、 C_{2-10} アルケニル基、
 C_{2-10} アルキニル基、フェニル C_{1-4} アルキル基、ナフチルメチル基、チエニル
- 20 メチル基又はピリジルメチル基であり、これらの基の環状部分はハロゲン、
 C_{1-4} アルキル、ヒドロキシメチル、 C_{1-3} アルコキシ、トリフルオロメチル、ト
 リフルオロメトキシ、ニトロ、ジ置換アミノ、カルバモイル、スルファモイル、
 メチルスルホニルアミノ、 C_{1-3} アルキルカルボニルアミノ、メチレンジオキシ
 及びフェニル(当該フェニルはハロゲン又はトリフルオロメチルで置換されていて
- 25 もよい)から選択される1～4個の原子又は基で置換されていてもよく、

m^0 及び n^0 が請求の範囲第2項の定義に同じである請求の範囲第3項記載の2-フランカルボン酸ヒドラジド化合物、そのプロドラッグ若しくはその生理的に許容される塩又はその水和物若しくは溶媒和物。

- 5 5. 下記式(Ia)で表される2-フランカルボン酸ヒドラジド化合物、そのプロドラッグ(ベンゾイル部分の4位のヒドロキシ基がアセトキシ基、ピバロイルオキシ基又はベンゾイルオキシ基に置き換わった化合物)若しくはその生理的に許容される塩又はその水和物若しくは溶媒和物。



- [式中、 R^{41} はハロゲン原子、トリフルオロメチル基、エチニル基、メチルスルホニル基、シアノ基、ニトロ基、tert-ブトキシカルボニル基又はカルバモイル基を意味し、

R^{11} はハロゲン原子；ビニル基；エチニル基；又は基： $-X^1-R^{61}$ 、 C_{1-10} アルキル、ハロゲン又はヒドロキシで置換されていてもよいフェニル基若しくはインドリル基を意味し、

- 15 R^{11} がハロゲン原子；ビニル基；エチニル基；である場合は、 R^{21} は基： $-Y^1-R^{71}$ 、 C_{1-10} アルキル、ハロゲン又はヒドロキシで置換されていてもよいフェニル基を意味し、

R^{11} が基： $-X^1-R^{61}$ 、 C_{1-10} アルキル、ハロゲン又はヒドロキシで置換されていてもよいフェニル基若しくはインドリル基である場合は、 R^{21} は水素原子；

- 20 ハロゲン原子；ビニル基；エチニル基；又は基： $-Y^1-R^{71}$ 、 C_{1-10} アルキル、ハロゲン又はヒドロキシで置換されていてもよいフェニル基を意味し、

X^1 及び Y^1 は、同一又は異なって、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-CH=CH-$ 、 $-OCH_2CONH-$ 又は $-OCH_2CO-$ を意味し、

R^{61} 及び R^{71} は、同一又は異なって、 C_{1-10} アルキル基、 C_{2-10} アルケニル基、

- 25 C_{2-10} アルキニル基、フェニル C_{1-4} アルキル基、ナフチルメチル基又はピリジルメチル基を意味し、これらの基の環状部分はハロゲン、 C_{1-4} アルキル、ヒド

ロキシメチル、 C_{1-3} アルコキシ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、ニトロ、ジ置換アミノ、カルバモイル、スルファモイル、メチルスルホニルアミノ、 C_{1-3} アルキルカルボニルアミノ、メチレンジオキシ及びフェニル(当該フェニルはハロゲン又はトリフルオロメチルで置換されていてもよい)から選択される
5 1～4個の原子又は基で置換されていてもよい。]

6. R^{41} がシアノ基又はニトロ基である請求の範囲第5項記載の2-フランカルボン酸ヒドラジド化合物、そのプロドラッグ(ベンゾイル部分の4位のヒドロキシ基がアセトキシ基、ピバロイルオキシ基又はベンゾイルオキシ基に置き換わった化合物)若しくはその生理的に許容される塩又はその水和物若しくは溶
10 媒和物。

7. R^{11} が基： $-X^1-R^{61}$ 、 C_{1-10} アルキル、ハロゲン又はヒドロキシで置換されていてもよいフェニル基若しくはインドリル基であり、 R^{21} が水素原子、又は、 C_{1-10} アルキル、ハロゲン又はヒドロキシで置換されていてもよいフェニル基であり、 X^1 及び R^{61} が請求の範囲第5項の定義に同じであり、 X^1 がフェニル基の3位又は4位に結合する請求の範囲第6項記載の2-フランカルボン酸ヒ
15 ドラジド化合物、そのプロドラッグ(ベンゾイル部分の4位のヒドロキシ基がアセトキシ基、ピバロイルオキシ基又はベンゾイルオキシ基に置き換わった化合物)若しくはその生理的に許容される塩又はその水和物若しくは溶媒和物。

8. R^{11} がヒドロキシ、 C_{1-6} アルキル又は C_{1-6} アルコキシで置換されて
20 いてもよいフェニル基であり、 R^{21} が基： $-Y^1-R^{71}$ で置換されていてもよいフェニル基であり、 Y^1 及び R^{71} が請求の範囲第5項の定義に同じであり、 Y^1 がフェニル基の3位又は4位に結合する請求の範囲第6項記載の2-フランカルボン酸ヒドラジド化合物、そのプロドラッグ(ベンゾイル部分の4位のヒドロキシ基がアセトキシ基、ピバロイルオキシ基又はベンゾイルオキシ基に置き換わ
25 った化合物)若しくはその生理的に許容される塩又はその水和物若しくは溶媒和物。

9. 3, 4-ジフェニル-2-フランカルボン酸2-(3-シアノ-4-ヒドロキシベンゾイル)ヒドラジド、

3, 4-ジフェニル-2-フランカルボン酸2-(4-ヒドロキシ-3-ニトロベンゾイル)ヒドラジド、

3-[3-(2, 3, 5, 6-テトラメチルベンジルオキシ)フェニル]-2-フランカルボン酸2-(3-シアノ-4-ヒドロキシベンゾイル)ヒドラジド、

5 3-[4-(2, 3, 5, 6-テトラメチルベンジルオキシ)フェニル]-2-フランカルボン酸2-(3-シアノ-4-ヒドロキシベンゾイル)ヒドラジド、

3-[3-(2, 3, 5, 6-テトラメチルベンジルオキシ)フェニル]-2-フランカルボン酸2-(4-ヒドロキシ-3-ニトロベンゾイル)ヒドラジド、

10 3-[4-(2, 3, 5, 6-テトラメチルベンジルオキシ)フェニル]-2-フランカルボン酸2-(4-ヒドロキシ-3-ニトロベンゾイル)ヒドラジド、

4-フェニル-3-[3-(2, 3, 5, 6-テトラメチルベンジルオキシ)フェニル]-2-フランカルボン酸2-(3-シアノ-4-ヒドロキシベンゾイル)

15 ヒドラジド、

3-フェニル-4-[3-(2, 3, 5, 6-テトラメチルベンジルオキシ)フェニル]-2-フランカルボン酸2-(3-シアノ-4-ヒドロキシベンゾイル)ヒドラジド、

4-フェニル-3-[3-(2, 3, 5, 6-テトラメチルベンジルオキシ)フェニル]-2-フランカルボン酸2-(4-ヒドロキシ-3-ニトロベンゾイル)ヒドラジド、

3-(3-ベンジルオキシフェニル)-2-フランカルボン酸2-(3-シアノ-4-ヒドロキシベンゾイル)ヒドラジド、

3-(3-ベンジルオキシフェニル)-2-フランカルボン酸2-(4-ヒドロキシ-3-ニトロベンゾイル)ヒドラジド、

3-(3-フェノキシフェニル)-2-フランカルボン酸2-(3-シアノ-4-ヒドロキシベンゾイル)ヒドラジド、

3-(3-フェネチルオキシフェニル)-2-フランカルボン酸2-(3-シアノ-4-ヒドロキシベンゾイル)ヒドラジド、

- 3-(3-フェネチルオキシフェニル)-2-フランカルボン酸2-(4-ヒドロキシ-3-ニトロベンゾイル)ヒドラジド、
- 3-[3-(4-ピリジルメチルオキシ)フェニル]-2-フランカルボン酸2-(3-シアノ-4-ヒドロキシベンゾイル)ヒドラジド、
- 5 3-[3-(4-メチルスルホニルベンジルオキシ)フェニル]-2-フランカルボン酸2-(4-ヒドロキシ-3-ニトロベンゾイル)ヒドラジド、
- 3-[3-(4-メチルスルホニルベンジルオキシ)フェニル]-2-フランカルボン酸2-(3-シアノ-4-ヒドロキシベンゾイル)ヒドラジド、
- 3-フェニル-2-フランカルボン酸2-(3-シアノ-4-ヒドロキシベンゾイル)ヒドラジド、
- 10 3-フェニル-2-フランカルボン酸2-(4-ヒドロキシ-3-ニトロベンゾイル)ヒドラジド、
- 3-[3-(2-メチルベンジルオキシ)フェニル]-2-フランカルボン酸2-(4-ヒドロキシ-3-ニトロベンゾイル)ヒドラジド、
- 15 3-[3-(3-メチルベンジルオキシ)フェニル]-2-フランカルボン酸2-(4-ヒドロキシ-3-ニトロベンゾイル)ヒドラジド、
- 3-[3-(4-メチルベンジルオキシ)フェニル]-2-フランカルボン酸2-(4-ヒドロキシ-3-ニトロベンゾイル)ヒドラジド、
- 3-[3-(2,5-ジメチルベンジルオキシ)フェニル]-2-フランカルボン酸2-(4-ヒドロキシ-3-ニトロベンゾイル)ヒドラジド、
- 20 3-[3-(3,4-ジメチルベンジルオキシ)フェニル]-2-フランカルボン酸2-(4-ヒドロキシ-3-ニトロベンゾイル)ヒドラジド、
- 3-[3-(2,4-ジメチルベンジルオキシ)フェニル]-2-フランカルボン酸2-(4-ヒドロキシ-3-ニトロベンゾイル)ヒドラジド、
- 25 3-[3-(2-メチルスルホニルアミノベンジルオキシ)フェニル]-2-フランカルボン酸2-(4-ヒドロキシ-3-ニトロベンゾイル)ヒドラジド、
- 3-(4-ブチルフェニル)-2-フランカルボン酸2-(4-ヒドロキシ-3-ニトロベンゾイル)ヒドラジド、

- 3 - (3 - メチルフェニル) - 2 - フランカルボン酸 2 - (4 - ヒドロキシ - 3 - ニトロベンゾイル) ヒドラジド、
- 3 - (4 - メチルフェニル) - 2 - フランカルボン酸 2 - (4 - ヒドロキシ - 3 - ニトロベンゾイル) ヒドラジド、
- 5 3 - (3, 4 - ジメチルフェニル) - 2 - フランカルボン酸 2 - (4 - ヒドロキシ - 3 - ニトロベンゾイル) ヒドラジド、
- 3 - (3 - イソプロピルフェニル) - 2 - フランカルボン酸 2 - (4 - ヒドロキシ - 3 - ニトロベンゾイル) ヒドラジド、
- 3 - (4 - イソプロピルフェニル) - 2 - フランカルボン酸 2 - (4 - ヒドロキシ - 3 - ニトロベンゾイル) ヒドラジド、
- 10 3 - (4 - エチルフェニル) - 2 - フランカルボン酸 2 - (4 - ヒドロキシ - 3 - ニトロベンゾイル) ヒドラジド、
- 3 - (4 - ヘキシルフェニル) - 2 - フランカルボン酸 2 - (4 - ヒドロキシ - 3 - ニトロベンゾイル) ヒドラジド、
- 15 3 - (4 - ペンチルオキシフェニル) - 2 - フランカルボン酸 2 - (4 - ヒドロキシ - 3 - ニトロベンゾイル) ヒドラジド、
- 3 - (4 - プロピルフェニル) - 2 - フランカルボン酸 2 - (4 - ヒドロキシ - 3 - ニトロベンゾイル) ヒドラジド、
- 3 - (4 - ペンチルフェニル) - 2 - フランカルボン酸 2 - (4 - ヒドロキシ - 3 - ニトロベンゾイル) ヒドラジド、
- 20 3 - [3 - (2 - メトキシ - 5 - ピリジルメチルオキシ) フェニル] - 2 - フランカルボン酸 2 - (4 - ヒドロキシ - 3 - ニトロベンゾイル) ヒドラジド、
- 3 - [3 - (4 - メトキシベンジルオキシ) フェニル] - 2 - フランカルボン酸 2 - (4 - ヒドロキシ - 3 - ニトロベンゾイル) ヒドラジド、
- 25 3 - [3 - (2 - アセチルアミノベンジルオキシ) フェニル] - 2 - フランカルボン酸 2 - (4 - ヒドロキシ - 3 - ニトロベンゾイル) ヒドラジド、
- 3 - (3 - イソペンチルオキシフェニル) - 2 - フランカルボン酸 2 - (4 - ヒドロキシ - 3 - ニトロベンゾイル) ヒドラジド、

- 3 - (3 - ブトキシフェニル) - 2 - フランカルボン酸 2 - (4 - ヒドロキシ - 3 - ニトロベンゾイル) ヒドラジド、
- 3 - (3 - ペンチルオキシフェニル) - 2 - フランカルボン酸 2 - (4 - ヒドロキシ - 3 - ニトロベンゾイル) ヒドラジド、
- 5 3 - (3 - イソブトキシフェニル) - 2 - フランカルボン酸 2 - (4 - ヒドロキシ - 3 - ニトロベンゾイル) ヒドラジド、
- 3 - (3 - ヘキシルオキシフェニル) - 2 - フランカルボン酸 2 - (4 - ヒドロキシ - 3 - ニトロベンゾイル) ヒドラジド、
- 3 - (3 - ヘプチルオキシフェニル) - 2 - フランカルボン酸 2 - (4 - ヒ
- 10 ドロキシ - 3 - ニトロベンゾイル) ヒドラジド、
- 3 - (3 - ヘキシルフェニル) - 2 - フランカルボン酸 2 - (4 - ヒドロキシ - 3 - ニトロベンゾイル) ヒドラジド、
- 3 - (3 - ペンジルフェニル) - 2 - フランカルボン酸 2 - (4 - ヒドロキシ - 3 - ニトロベンゾイル) ヒドラジド、
- 15 3 - (3 - ペンチルフェニル) - 2 - フランカルボン酸 2 - (4 - ヒドロキシ - 3 - ニトロベンゾイル) ヒドラジド、
- 3 - [3 - (3 - メチル - 2 - ブテニルオキシ) フェニル] - 2 - フランカルボン酸 2 - (4 - ヒドロキシ - 3 - ニトロベンゾイル) ヒドラジド、
- 3 - [3 - (2 - メチル - 2 - プロペニルオキシ) フェニル] - 2 - フラン
- 20 カルボン酸 2 - (4 - ヒドロキシ - 3 - ニトロベンゾイル) ヒドラジド、
- 3 - [3 - (2 - ブテニルオキシ) フェニル] - 2 - フランカルボン酸 2 - (4 - ヒドロキシ - 3 - ニトロベンゾイル) ヒドラジド、及び
- 3 - [3 - (2 - アリルオキシ) フェニル] - 2 - フランカルボン酸 2 - (4 - ヒドロキシ - 3 - ニトロベンゾイル) ヒドラジド
- 25 から選ばれる 2 - フランカルボン酸ヒドラジド化合物若しくはそのプロドラッグ (ベンゾイル部分の 4 位のヒドロキシ基がアセトキシ基、ピバロイルオキシ基又はベンゾイルオキシ基に置き換わった化合物) 若しくはその生理的に許容される塩又はその水和物若しくは溶媒和物。

10. 活性分として請求の範囲第1～9項のいずれか1項に記載の2-フランカルボン酸ヒドラジド化合物、そのプロドラッグ若しくはその生理的に許容される塩又はその水和物若しくは溶媒和物を含有する医薬組成物。

11. グルカゴンが関与する症状及び疾患の予防及び／又は治療に用いられる、請求の範囲第10項の医薬組成物。

12. 高血糖、耐糖能異常、インスリン抵抗性症候群、X症候群、1型糖尿病、2型糖尿病、高脂血症、高トリグリセライド血症、高リポ蛋白血症、高コレステロール血症、動脈硬化症、グルカゴノーマ、急性膵炎、心血管障害、高血圧、心肥大、消化管障害、肥満、肥満による糖尿病、及び糖尿病性合併症からなる群から選択される症状及び疾患の予防及び／又は治療に用いられる、請求の範囲第10項又は第11項に記載の医薬組成物。

13. 活性分として請求の範囲第1～9項のいずれか1項に記載の化合物、そのプロドラッグ若しくはその生理的に許容される塩又はその水和物若しくは溶媒和物の有効量を高血糖、耐糖能異常、インスリン抵抗性症候群、X症候群、1型糖尿病、2型糖尿病、高脂血症、高トリグリセライド血症、高リポ蛋白血症、高コレステロール血症、動脈硬化症、グルカゴノーマ、急性膵炎、心血管障害、高血圧、心肥大、消化管障害、肥満、肥満による糖尿病、及び糖尿病性合併症からなる群から選択される症状及び疾患の治療または予防を必要としている哺乳動物に投与する高血糖、耐糖能異常、インスリン抵抗性症候群、X症候群、1型糖尿病、2型糖尿病、高脂血症、高トリグリセライド血症、高リポ蛋白血症、高コレステロール血症、動脈硬化症、グルカゴノーマ、急性膵炎、心血管障害、高血圧、心肥大、消化管障害、肥満、肥満による糖尿病、及び糖尿病性合併症からなる群から選択される症状及び疾患の治療方法。

14. 高血糖、耐糖能異常、インスリン抵抗性症候群、X症候群、1型糖尿病、2型糖尿病、高脂血症、高トリグリセライド血症、高リポ蛋白血症、高コレステロール血症、動脈硬化症、グルカゴノーマ、急性膵炎、心血管障害、高血圧、心肥大、消化管障害、肥満、肥満による糖尿病、及び糖尿病性合併症からなる群から選択される症状及び疾患の治療剤または予防剤の製造のための請求の範囲第

1～9項のいずれか1項に記載の化合物、そのプロドラッグ若しくはその生理的に許容される塩又はその水和物若しくは溶媒和物の使用。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/00871

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl⁷ C07D307/68, 405/04, 405/12, 409/04, 409/12, A61K31/341, 31/381, 31/40, 31/443, 31/5377, 31/4709, 31/404, A61P1/00, 1/18, 3/04, 3/06, 3/10, 9/00, 9/04, 9/10, 43/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl⁷ C07D307/68, 405/04, 405/12, 409/04, 409/12, A61K31/341, 31/381, 31/40, 31/443, 31/5377, 31/4709, 31/404

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CA (STN), REGISTRY (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP 11-106371 A (Nisshin Flour Milling Co., Ltd.), 20 April, 1999 (20.04.99), Full text (Family: none)	1-12, 14

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
03 March, 2003 (03.03.03)

Date of mailing of the international search report
18 March, 2003 (18.03.03)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/00871

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 13
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Claim 13 pertains to methods for treatment of the human body by therapy.
2. ☒ Claims Nos.: 1-4, 10-12, 14
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

(See extra sheet)
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/00871

Continuation of Box No.I-2 of continuation of first sheet(1)

It is unclear what structures the wording "prodrugs" set forth in Claim includes, though the description has been examined. Thus, the scope of compounds and drugs of the present invention is unclear.

Therefore, claims 1-4, 10-12, 14 do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out.

In this international search report, prior art search has been made on the basis of compounds concretely disclosed in the description.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ C07D307/68, 405/04, 405/12, 409/04, 409/12, A61K31/341, 31/381, 31/40, 31/443, 31/5377, 31/4709, 31/404, A61P1/00, 1/18, 3/04, 3/06, 3/10, 9/00, 9/04, 9/10, 43/00

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ C07D307/68, 405/04, 405/12, 409/04, 409/12, A61K31/341, 31/381, 31/40, 31/443, 31/5377, 31/4709, 31/404

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用了電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CA (STN), REGISTRY (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	JP 11-106371 A (日清製粉株式会社) 1999. 04. 20, 全文, (ファミリーなし)	1-12, 14

☐ C欄の続きにも文献が列挙されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

03. 03. 03

国際調査報告の発送日

18.03.03

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

内藤 伸一

4 P 3230

電話番号 03-3581-1101 内線 3492

第I欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見 (第1ページの2の続き)

法第8条第3項 (PCT17条(2)(a)) の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☒ 請求の範囲 13 は、この国際調査機関が調査することを要しない対象に係るものである。つまり、
請求の範囲13の発明は、治療による人体の処置方法に関するものである。
2. ☒ 請求の範囲 1-4, 10-12, 14 は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
別紙参照。
3. ☐ 請求の範囲 _____ は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第II欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第1ページの3の続き)

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。

第1欄の2. について

請求の範囲に記載された「プロドラッグ」なる文言は、明細書の記載を検討しても、いかなる構造のものまでを包含するものなのか明確であるとはいえないから、本願発明化合物及び医薬の範囲を不明確にするものである。

したがって、請求の範囲1-4, 10-12, 14及び明細書は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない。

そこで、この国際調査報告では、明細書に具体的に記載された化合物に基づいて先行技術文献調査を行った。

THIS PAGE BLANK (USPTO)